

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

# 農 薬 抄 録

一般名 プロパモカルブ塩酸塩

(殺菌剤)

(作成年月日)

平成 25 年 7 月 5 日 改訂

(作成会社名) バイエルクロップサイエンス株式会社

(作成責任者・所属)

連絡先

(会社名) バイエルクロップサイエンス株式会社

## 目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	3
III. 生物活性	15
IV. 適用及び使用上の注意	16
V. 残留性	18
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	23
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	31
VIII. 毒性	毒-1
1. 原体	
(1) 急性毒性	毒-7
(2) 眼及び皮膚に対する刺激性	毒-16
(3) 皮膚感作性	毒-19
(4) 急性神経毒性	毒-24
(5) 急性遅発性神経毒性 (試験省略)	毒-27
(6) 90日間反復経口投与毒性	毒-28
(7) 21日間反復経皮投与毒性 (試験省略)	毒-35
(8) 90日間反復吸入毒性 (試験省略)	毒-36
(9) 90日間反復経口投与神経毒性	毒-37
(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性 (試験省略)	毒-40
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	毒-41
(12) 繁殖毒性及び催奇形性	毒-94
(13) 変異原性	毒-109
(14) 生体機能影響	毒-130
(15) コリンエステラーゼに対する影響試験	毒-138
2. 原体混在物及び代謝物	毒-142
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	代-1
1. 動物代謝試験	代-9
2. 植物代謝試験	代-29
3. 土壌中動態試験	代-61
4. 水中動態試験	代-67
5. 土壌吸着性試験	代-72
[附] プロバモカルブ塩酸塩の開発年表	

## I. 開発の経緯

近年、我が国の農業、特に園芸分野では、主産地の形成あるいは施設栽培の普及がめざましく、これらの集約化に伴う輪作期間の短縮化等により、土壌病害の蔓延が促されることとなった。このような栽培状況及び有効な土壌殺菌剤が現在のところ少ないことから、主として新規の土壌殺菌剤の登録を望む栽培者の声が強い。

プロパモカルブ塩酸塩は ドイツのシェーリング社農薬事業部(現バイエルクロップサイエンス社)により合成された浸透性殺菌剤で、同社はプレビクールN液剤として開発に着手した。

本化合物は卵菌綱 (*Oomycetes*)、ペト病菌目 (*Peronosporales*) の病原菌 (藻菌類) に由来する病害 (ペト病、疫病、ピシウム病) に活性を示す。諸外国では、花卉類、特用作物 (たばこ) 及び食用作物の上記病害に対し登録を取得している。

日本では 開発を開始し、 プレビクールN液剤(プロパモカルブ塩酸塩液剤) が「たばこ」、「ガーベラ」及び「セントポーリア」に対して農薬登録され、次いで「芝/ベントグラス」、「レタス」、「きゅうり」及び「しょうが」に対しても登録を取得している。また、 リライアブルフロアブル(フルオピコリド・プロパモカルブ塩酸塩水和剤)が「ばれいしょ」に対して農薬登録されている。

食品安全委員会における食品健康影響評価の結果、ADIは0.29mg/kg/体重と評価されている。

また、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議 (JMPR) において下表のとおり評価されている。

食品名	残留基準(mg/kg)	備考
カリフラワー	0.2	評価 <sup>1)</sup> : 1984(T,R)、1986(T,R)、 1987(R)、2005(T)、2006(R)  Residue definition: プロパモカルブ  ADI: 0.4mg/kg/体重 (2005年)  <sup>1)</sup> T: evaluation of toxicology R: evaluation of residue and analytical aspects
なす	0.3	
うり科野菜	5	
結球レタス	100	
リーフレタス	100	
ピーマン	3	
ばれいしょ	0.3	
ラディッシュ	1	
ほうれんそう	40	
トマト	2	
チコリ	2	
陸生哺乳類の肉	0.01	
哺乳類の食用部分 (肉を除く)	0.01	
乳	0.01	
家禽の肉	0.01	
家禽の食用部分 (肉を除く)	0.01	
卵	0.01	
とうがらし (乾燥)	10	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

海外の主要国における残留基準値は下表のとおりである。

国名	残留基準(mg/kg)
米国	結球レタス (50)、リーフレタス (90)、ばれいしょ (0.06)、 トマトペースト (5.0)、うり科野菜 (1.5)、果菜類 (2.0)
カナダ	うり科野菜 (2.5)、ピーマン (0.01)、トマト (0.01)、ばれいしょ (0.5)、 牛の脂肪 (0.25)、山羊の脂肪 (0.25)、豚の脂肪 (0.25)、馬の脂肪 (0.25)、 羊の脂肪 (0.25)、牛の肝臓 (0.35)、山羊の肝臓 (0.35)、豚の肝臓 (0.35)、 馬の肝臓 (0.35)、羊の肝臓 (0.35)、牛の肉副産物(肝臓を除く) (0.25)、 山羊の肉副産物(肝臓を除く) (0.25)、豚の肉副産物(肝臓を除く) (0.25)、 馬の肉副産物(肝臓を除く) (0.25)、羊の肉副産物(肝臓を除く) (0.25)、 牛の肉 (0.25)、山羊の肉 (0.25)、豚の肉 (0.25)、馬の肉 (0.25)、 羊の肉 (0.25)、牛乳 (0.05)

## II. 物理的・化学的性状

### 1. 有効成分の名称及び化学構造

#### 1) 一般名

プロパモカルブ塩酸塩 propamocarb hydrochloride (ISO名)

#### 2) 別名

商品名： プレビクールN液剤

試験コード名： SN 66752、ZK 66752、CP 604

#### 3) 化学名

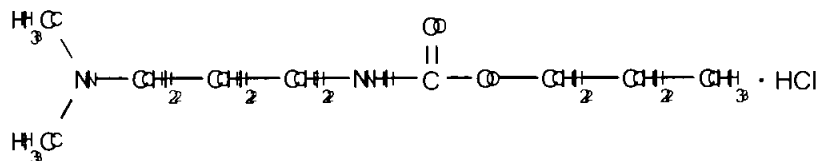
propyl 3-(dimethylamino)propylcarbamate hydrochloride (IUPAC)

プロピル=3-(ジメチルアミノ)プロピルカルバマート塩酸塩

propyl [3-(dimethylamino)propyl]carbamate hydrochloride (CAS)

プロピル=[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルバマート塩酸塩

#### 4) 構造式



#### 5) 分子式

C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

#### 6) 分子量

224.7

#### 7) CAS NO.

25606-41-1

## 2. 有効成分の物理的・化学的性状

項目	測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関/GLP
色調 <sup>1)</sup>	淡黄色	JIS Z 8727表面色の視感比較方法 (2010年)
	無色から淡黄色	目視 (1998年)
形状 <sup>1)</sup>	樹脂状固体	目視 (2010年)
	液体	目視 (1998年)
臭気 <sup>1)</sup>	無し	官能法 (2010年)
	芳香臭	官能法 (1998年)
密度	1.0851 g/cm <sup>3</sup> (20°C)	共鳴振動法(OECD109) (1999年、GLP)
融点	64.2 °C	キャピラリー法 (1990年、GLP)
沸点	吸湿性が高いため測定不能	省略理由書
蒸気圧	8.1×10 <sup>-5</sup> Pa (25°C)	蒸気圧天秤法(OECD104) (1990年、GLP)
解離定数	pKa=9.3 ± 0.03 (20°C)	滴定法(OECD112) (1991年、GLP)
水溶解度	>500g/L (20°C)	目視 (2001年、GLP)
有機溶媒溶解度		フラスコ法 (1990年、GLP)
ヘキサン	<0.01g/L (20°C)	
メタノール	>656g/L (20°C)	
ジクロロメタン	>626g/L (20°C)	
トルエン	0.14g/L (20°C)	
アセトン	560.3g/L (20°C)	
酢酸エチル	4.34g/L (20°C)	
オクタノール/水分配係数	pH2 : log Pow= -2.87 (22°C) pH7 : log Pow= -1.21 (22°C) pH9 : log Pow= 0.67 (22°C)	フラスコ振とう法(OECD107) (2001年、GLP)
土壌吸着性	K <sub>F</sub> =0.785~13.4 K <sub>FOC</sub> =50.3~1950 (25°C)	OECD106 (1991年)
加水分解性	pH4、5、7及び9で分解せず (50°C、5日間)	EPAガイドライン161-1及びEUガイドラインEC.C7 (2001年、GLP)
水中光分解性	t <sub>1/2</sub> = 161日 (滅菌蒸留水) t <sub>1/2</sub> = 9.1日 (滅菌自然水) (23.0~30.3°C、キセノンランプ、 32.7W/m <sup>2</sup> (300~400nm))	「農薬の成分物質等の水中での光分解性試験」の暫定実施指針 (1994年)
熱安定性	30~150°Cで発熱反応なし	示差熱分析法(DTA)(OECD113) (1990年、GLP)
スペクトル	次頁	機器分析 (1999年、GLP)

<sup>1)</sup> 色調、形状及び臭気に関する試験に用いた被験物質は、上段は標準品、下段は原体。

## スペクトル

### 1) UV/VISスペクトル ; 7~9ページ

中性及び酸性条件 ; 波長範囲200~800nmにおいて極大吸収は認められなかった。

アルカリ性条件 ; 216nmに極大吸収が認められたが、溶存イオンの影響により信頼できる結果ではなかった。より長波長に極大吸収は認められなかった。

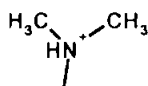
### 2) IRスペクトル ; 10ページ

ピークの帰属 ;

$\nu = 3250 - 3350 \text{ cm}^{-1}$       N-H

$\nu = 2900 - 3100 \text{ cm}^{-1}$       C-H (aliphatic)

$\nu = 2400 - 2800 \text{ cm}^{-1}$



$\nu = 1700 - 1750 \text{ cm}^{-1}$       C=O

$\nu = 600 - 1650 \text{ cm}^{-1}$       finger print

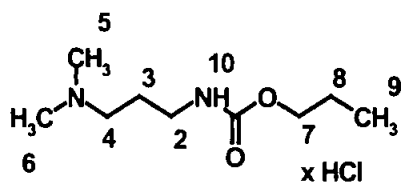
### 3) MSスペクトル ; 10ページ

ピークの帰属 ;

M/e	フラグメント
188	M <sup>+</sup> (プロバモカルブ (遊離塩基))
173	
143	
129	
58	

4)  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル ; 11 ページ

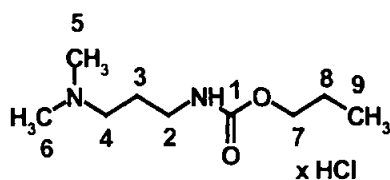
ピークの帰属 ;



化学シフト (ppm)	多重度	帰属
4.0	triplet	H-7
3.2	multiplet	H-2/H-4
2.9	singulet	H-5/H-6
1.9	multiplet	H-3
1.6	sextet	H-8
0.9	triplet	H-9

5)  $^{13}\text{C-NMR}$  スペクトル ; 12 ページ

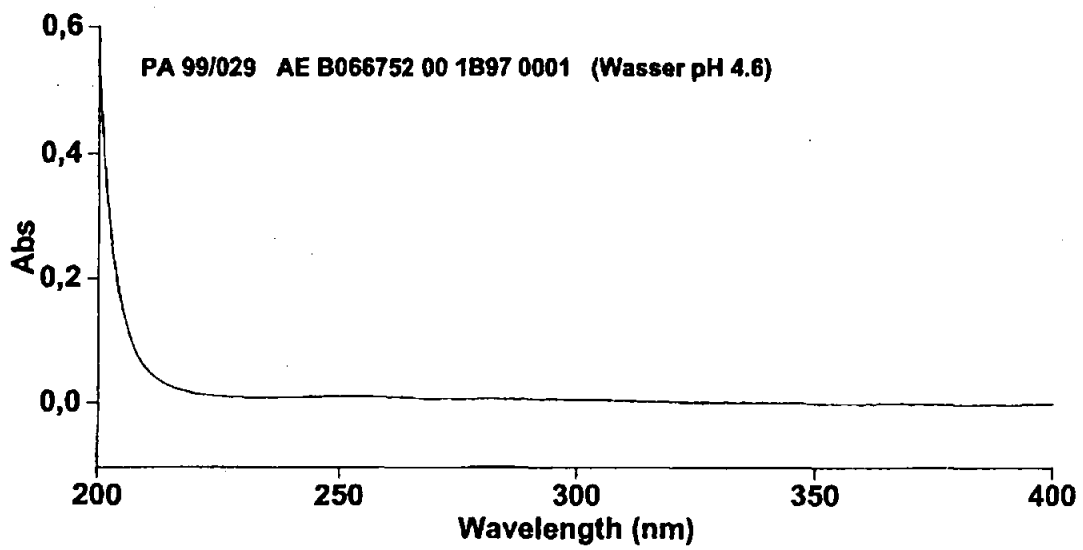
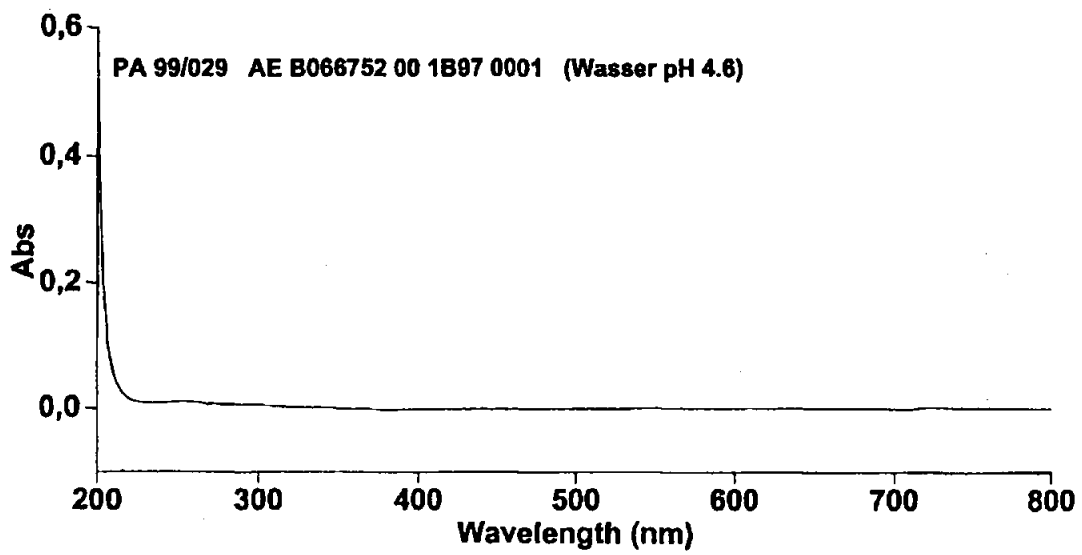
ピークの帰属 ;



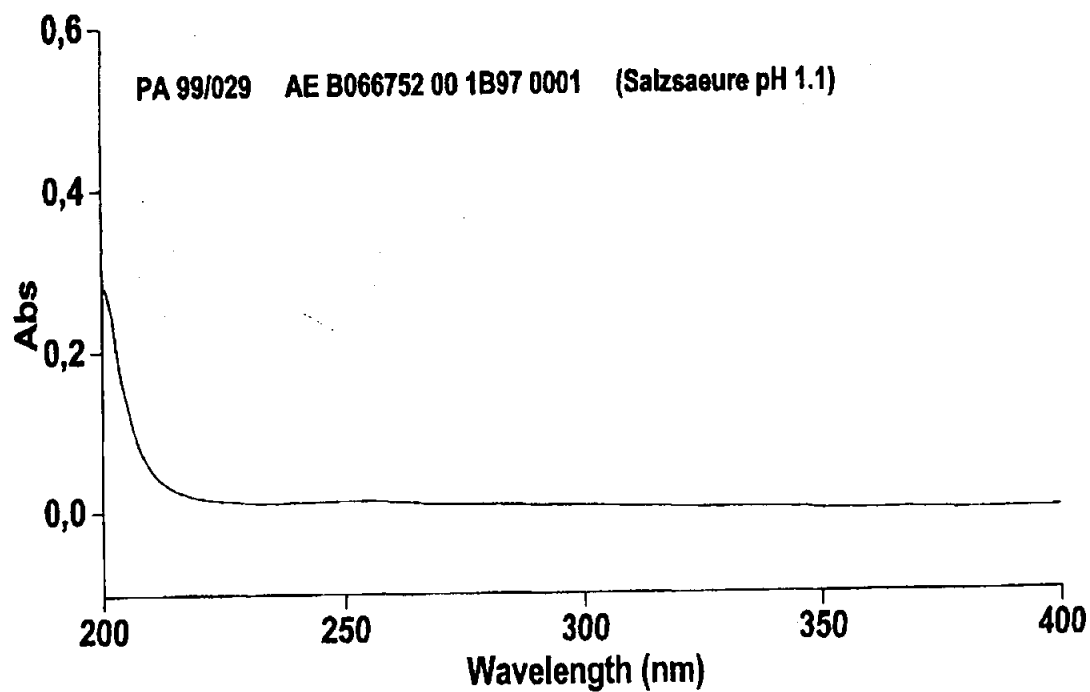
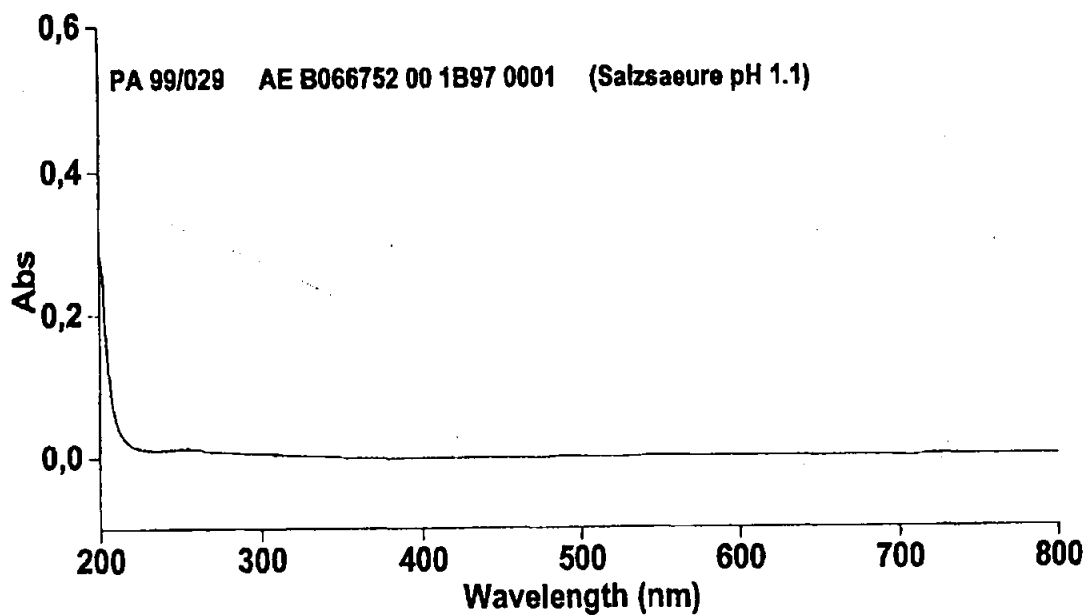
化学シフト (ppm)	多重度	帰属
161.9	singulet	C-1
70.2	triplet	C-7
58.1	triplet	C-4
45.6	quartett	C-5/C-6
40.0	triplet	C-2
27.4	triplet	C-3
24.6	triplet	C-8
12.4	quartett	C-9



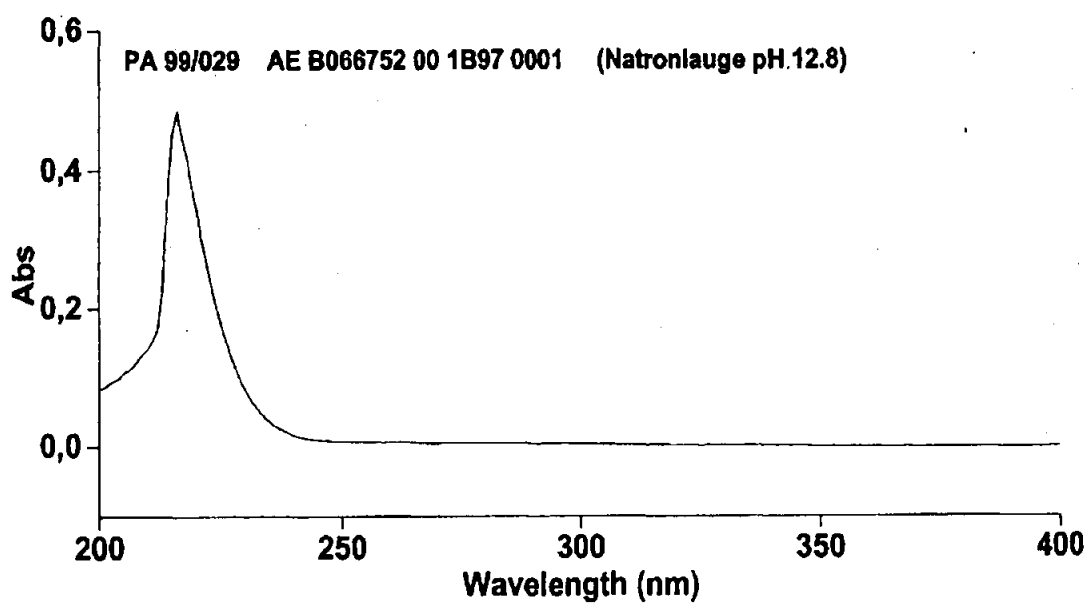
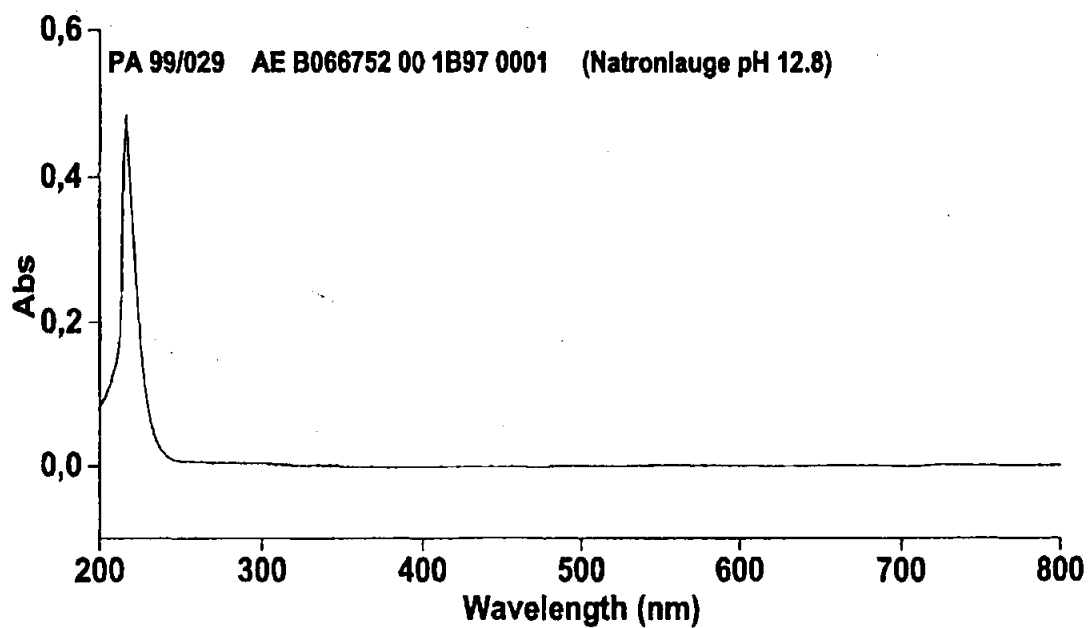
UV/VIS スペクトル (中性条件 ; 水)



UV/VIS スペクトル (酸性条件 ; 水/HCl = 90/10 (v/v), [HCl] = 1 mol/L)

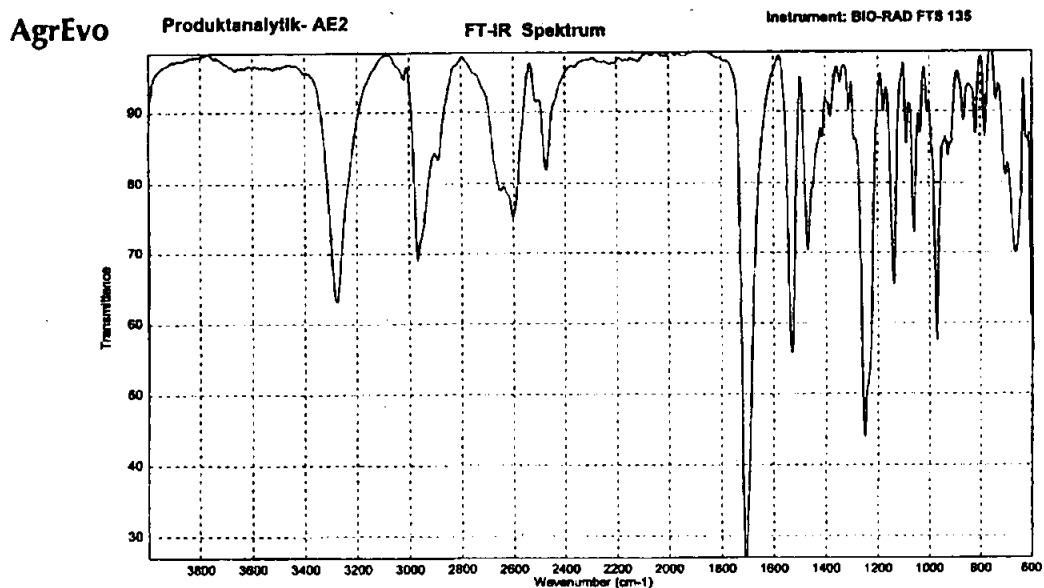


UV/VIS スペクトル (アルカリ性条件 ; 水/NaOH = 90/10 (v/v), [NaOH] = 1 mol/L)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## IR スペクトル



Probe: PA99/029 AE 8066752 Di Poerschke YEE567

Anzahl der Scans: 32

Bearbeiter: *[Signature]*

Golden Gate-Einheit

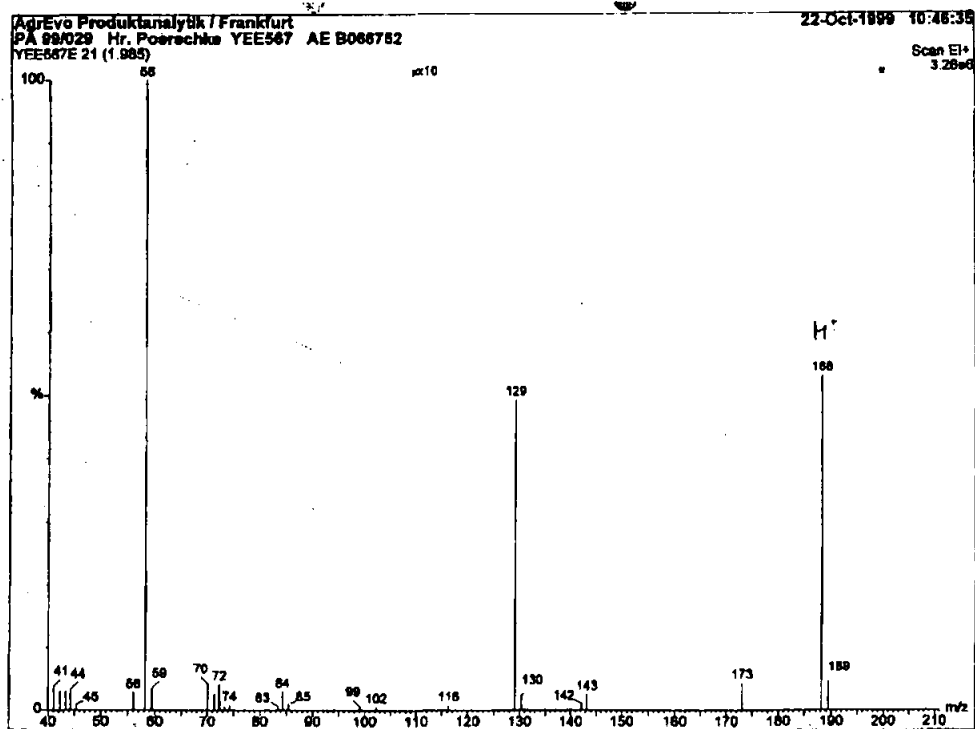
Auflösung: 2 cm-1

Meßdatum: 22.10.99 10:42

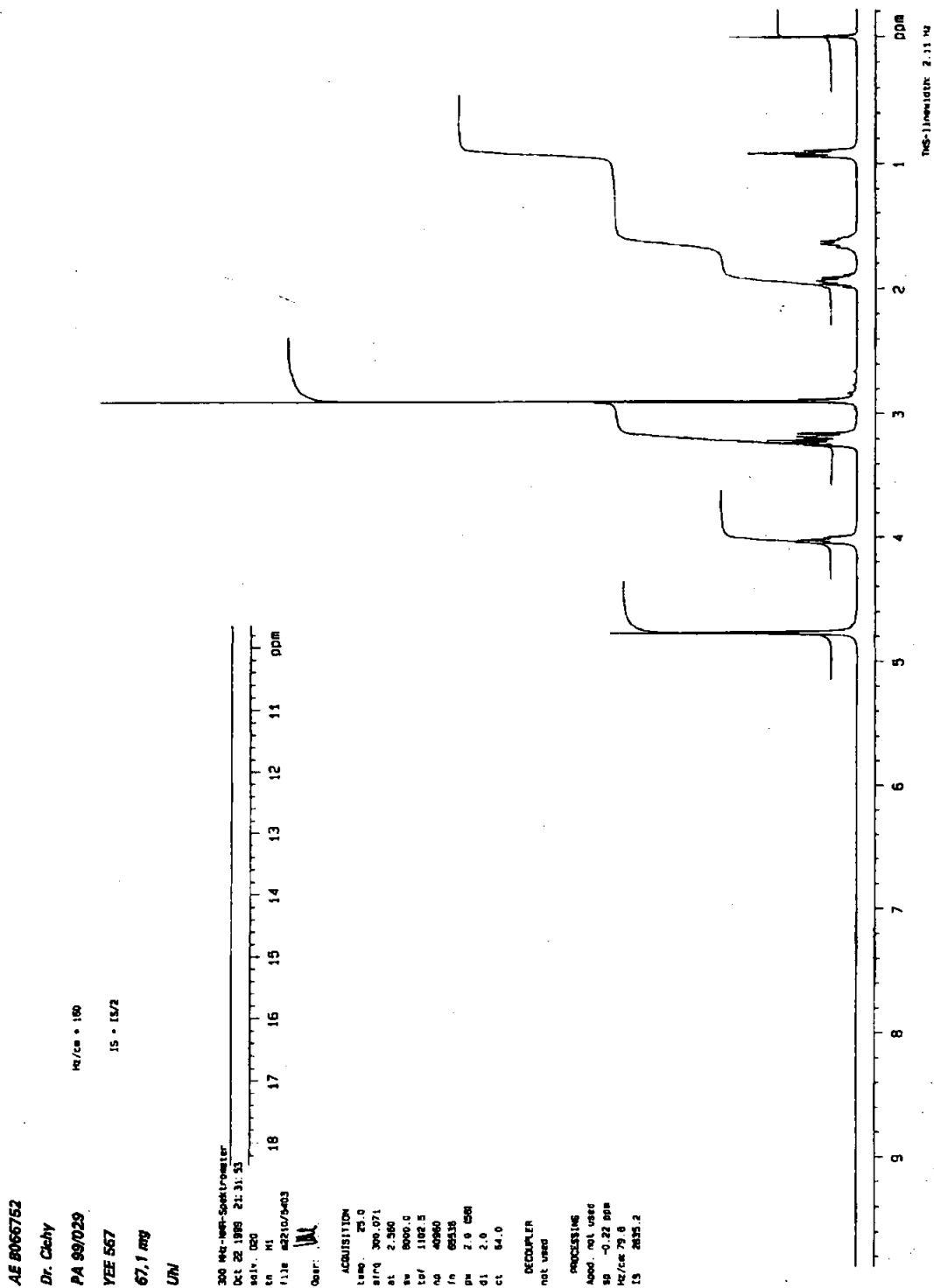
File: PA99\_029

Darstellung: Paged

## MS Spektrum (EI)

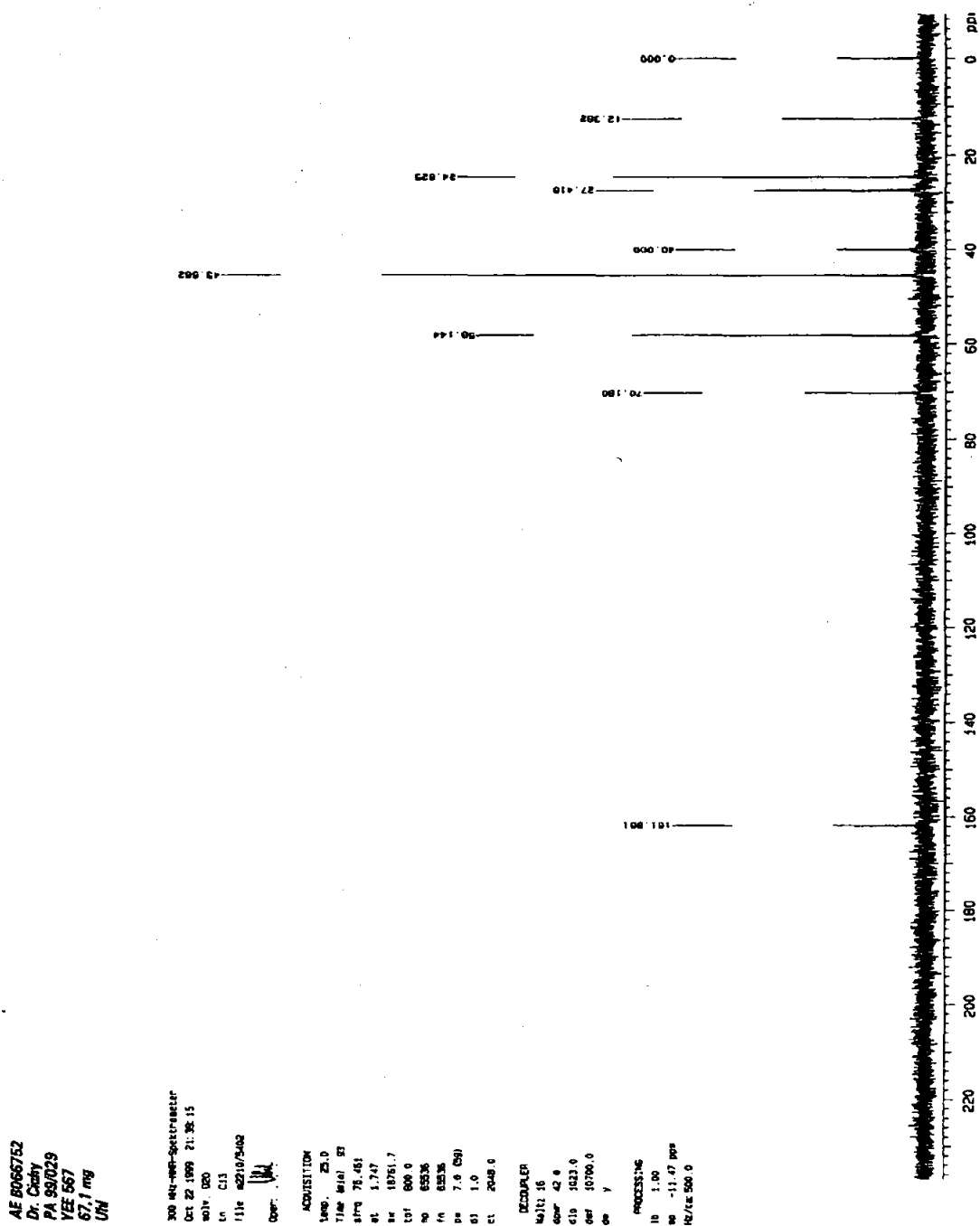


$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300MHz)

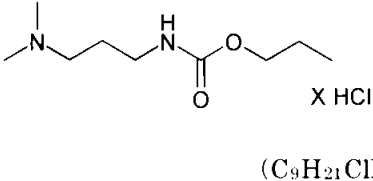


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

$^{13}\text{C}$ -NMRスペクトル ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300MHz)



3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式及び分子式	分子量	原体中の含有量 (%)	
	一般名	化学名			規格	通常値
有効成分	プロパモカルブ塩酸塩 SN66752 又は AE B066752	プロピル=3-(ジメチルアミノ)プロピルカルバマート塩酸塩	 <chem>CN(C)CCCCNC(=O)OCC</chem> X HCl $(C_9H_{21}ClN_2O_2)$	224.7		
原体混在物						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### 4. 製剤の成分組成

##### 1) 64.0%液剤（プレビクール N 液剤）

プロパモカルブ塩酸塩	64.0%
水等	36.0%

##### 2) 55.5%フロアブル剤（リライアブルフロアブル）

フルオピコリド	5.5%
プロパモカルブ塩酸塩	55.5%
水、界面活性剤等	39.0%



### Ⅲ. 生物活性

#### 1. 活性の範囲

プロバモカルブ塩酸塩（プレビクールN液剤）は、卵菌綱（*Oomycetes*）、ベト病菌目（*Peronosporales*）、ベト病菌科（*Peronosporaceae*）の*Peronospora* 属、*Bremia* 属、*Pseudoperonospora* 属、ピシウム菌科（*Pythiaceae*）の*Pythium* 属、*Phytophthora* 属の藻菌類病原菌に卓効を示す。特にたばこ、花卉類のピシウム病には土壤灌注施用により、またベントグラス芝の赤焼病には散布により卓効を示す。

#### 2. 作用機作

米国農務省 Plant Protection Institute Soilborn Diseases Laboratory のPapavizas氏らは、本剤が病原菌の菌糸細胞膜に作用し、細胞内容物（蛋白質、炭水化物、アミノ酸、塩類）の漏出を引き起こすことを報告している（*Phytopathology*, 68: 1667~1671）。このことから、本剤の作用機作は細胞膜に作用し、膜の透過性に影響していることを示している。

また、本剤を少量含有する培地にコレステロールを加えることにより病原菌の菌糸が再伸長してくる事実も同時に報告されている。それ故、本剤は静菌的殺菌剤であると考えられている。

#### 3. 作用特性と防除上の利点等

本剤は土壤灌注施用により植物根部から吸収され、茎葉部に移行して病害を防除するという特性（浸透性）を有し、なおかつ、病原菌の孢子形成を阻害するという特性も有していることが報告されている（水野ら、1980年7月、日植病関東部会）。

本剤を土壤に施用した場合、土壤中での移行は少なく、処理部にとどまり効力を持続するので、残効性は土壤等の条件により多少異なるが、通常3~4週間である。

本剤は他の藻菌類病原菌の防除薬剤とは、全く異なる作用機作を示し、他剤との交叉耐性を示すことはない。

#### IV. 適用及び使用上の注意

##### 1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

プレビクールN液剤（プロバモカルブ塩酸塩64.0%）

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロバモカルブ塩酸塩を含む農薬の総使用回数
レタス	べと病	500～1000倍	100～300L/10a	収穫14日前まで	3回以内	散布	3回以内
きゅうり	立枯性疫病	400倍	3L/m <sup>2</sup>	苗床：は種直後 本圃：定植直後及び生育初期 (収穫21日前まで)		土壌灌注	
	苗立枯病 (ビシム菌)			は種時			
しょうが	根茎腐敗病	400～600倍		生育期 (収穫30日前まで)	5回以内	5回以内	
たばこ	舞病	400倍	100mL/株	大土寄時	2回以内(大土寄時は1回以内)	株元灌注	2回以内(大土寄時は1回以内)
	舞病疫病	400～600倍	5L/m <sup>2</sup>	苗床期 (移植前日まで)		苗床散布	
カーベラ	疫病		3L/m <sup>2</sup>	発病初期	8回以内	土壌灌注	8回以内
セントポーリア			20～25mL/株			株元灌注	
西洋芝 (ペントグラス)	赤焼病	1L/m <sup>2</sup>	0.5L/m <sup>2</sup>				
	ビシム病	500倍					

リライアブルフロアブル（フルオピコリド5.5% + プロバモカルブ塩酸塩55.5%）

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルオピコリドを含む農薬の総使用回数	プロバモカルブ塩酸塩を含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病	200～250倍	25L/10a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内	3回以内
		800～1000倍	100～					
たまねぎ	べと病	500倍	300L/10a	収穫14日前まで	2回以内			2回以内

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 2. 使用上の注意事項

### プレビクールN液剤

本剤は酸性溶液なので、金属の器具、容器を使用した場合は、使用後よく水洗すること。

## 3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

この登録に係る使用方法では該当がない

## V. 残留性

### 1. 作物残留性試験

#### (1) 分析法の原理と操作概要

試料に塩酸・アセトン混液を加えて抽出する。酢酸エチルで洗浄後、塩基性条件下で酢酸エチルに転溶し、ガスクロマトグラフィー（NPD）で定量する。

#### (2) 分析対象の化合物

プロパモカルブ

化学名：プロピル=3-（ジメチルアミノ）プロピルカルバマート

分子式：C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：188.3

#### (3) 残留試験結果

No	作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効 成分量) 希釈倍数又 は使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回 数	経 過 日 数	分析結果(ppm)			
						公的分析機関		社内分析機関	
						プロパモカルブ		プロパモカルブ	
						最高値	平均値	最高値	平均値
						(財)日本食品分析センター	日本曹達(株)ファインケミカル研究所		
1*	きゅうり (施設) (可食部) 昭和55年度	64%液剤  400倍 300mL/株 灌注	日植防研 究所	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
				3	21	0.49	0.46	0.41	0.40
				3	35	0.23	0.23	0.19	0.19
				3	49	0.11	0.10	0.09	0.09
			三重県農 業技術セ ンター	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
				3	21	0.44	0.44	0.50	0.50
				3	35	0.40	0.39	0.26	0.26
				3	49	0.37	0.37	0.16	0.16
					(財)日本食品分析センター	日本曹達(株)安全性研究所			
2*	きゅうり (施設) (可食部) 昭和59年度	64%液剤  400倍 300mL/株 3回灌注+ 700倍 200L/10a 5回散布	日植防研 究所	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
				8	1	3.43	3.38	3.35	3.20
				8	3	2.73	2.71	2.51	2.40
				8	7	1.76	1.67	1.05	1.00
			三重県農 業技術セ ンター	0	—	0.02	0.02	< 0.02	< 0.02
				8	1	3.09	2.99	3.64	3.56
				8	3	2.78	2.72	2.32	2.20
				8	7	1.78	1.71	1.28	1.25

\*プロパモカルブ塩酸塩として報告。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

No	作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効 成分量) 希釈倍数又 は使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回 数	経 過 日 数	分析結果(ppm)						
						公的分析機関		社内分析機関				
						プロパモカルブ		プロパモカルブ				
						最高値	平均値	最高値	平均値			
						(財)日本食品分析セン ター		日本曹達(株)安全性研 究所				
3*	しょうが (施設) (根茎) 昭和59年度	64%液剤  300倍 3000L/10a 灌注	千葉県農 業試験場 (1)	0	—	0.05	0.04	< 0.02	< 0.02			
				5	1	9.61	9.52	8.60	8.38			
				5	7	12.7	12.2	9.90	9.82			
			千葉県農 業試験場 (2)	0	—	0.04	0.04	0.15	0.14			
				5	1	11.5	11.4	24.0	23.8			
				5	7	16.3	16.3	18.6	18.4			
			高知県農 林技術研 究所	5	14	14.2	14.2	23.2	23.1			
				0	—	0.05	0.05	0.07	0.06			
				5	1	20.1	19.6	9.62	9.46			
			4*	しょうが (露地) (根茎) 昭和61年度	64%液剤  300倍 3000L/10a 灌注	日植防研 究所	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02
							5	14	1.39	1.36	2.05	2.00
							5	30	0.76	0.76	0.96	0.94
5	60	0.23					0.22	0.55	0.54			
千葉県農 業試験場	0	—				< 0.01	< 0.01	< 0.02	< 0.02			
	5	14				25.6	25.6	14.1	14.0			
	5	30				5.21	5.16	5.45	5.38			
	5	60				1.09	1.06	1.58	1.53			
5*	レタス (施設) (茎葉) 平成3年度	64%液剤  500倍 100L/10a 散布				茨城県園 芸試験場	0	—	< 0.05	< 0.05	< 0.02	< 0.02
							3	7	26.2	26.2	24.3	23.7
							3	14	2.22	2.15	1.93	1.92
							3	21	0.12	0.12	0.12	0.12
			3	28	0.19		0.18	0.12	0.11			
			長野県植 防松代研 究所	0	—	< 0.05	< 0.05	< 0.02	< 0.02			
				3	7	17.1	17.0	19.3	19.2			
				3	14	0.33	0.32	0.69	0.68			
				3	21	0.10	0.10	0.13	0.12			
				3	28	0.05	0.05	0.07	0.06			

\*プロパモカルブ塩酸塩として報告。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

No	作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効 成分量) 希釈倍数又 は使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回 数	経 過 日 数	分析結果(ppm)			
						公的分析機関		社内分析機関	
						プロパモカルブ		プロパモカルブ	
						最高値	平均値	最高値	平均値
						(財)日本食品分析セン ター	バイエルクロップサイ エンス(株)		
6	ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成15年度	55.5%フロ アブル** 800倍 200L/10a 散布	日植防研 究所高知 試験場	0	—	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
				3	7	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
				3	14	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
				3	21	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
	ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成16年度	55.5%フロ アブル** 800倍 240L/10a 散布	宮崎県総 合農業試 験場畑作 園芸支場	0	—	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
				3	7	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
				3	14	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
				3	21	< 0.02	< 0.02	< 0.01	< 0.01
						(財)日本食品分析セン ター	(株)化学分析コンサル タント		
7	ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成19年度	55.5%フロ アブル** 200倍 25L/10a 散布	北海道植 防	0	—	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
				3	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
				3	14	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
				3	21	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
			日植防研 究所	0	—	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
				3	7	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
				3	14	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
				3	21	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
						(財)残留農薬研究所			
8	たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成23年度	55.5%フロ アブル** 500倍 北海道: 195L/10a 宮崎: 176L/10a 散布	北海道植 防	0	—	< 0.01	< 0.01		
				2	7	< 0.01	< 0.01		
				2	14	0.04	0.04		
				2	21	< 0.01	< 0.01		
			日植防宮 崎試験場	0	—	< 0.01	< 0.01		
				2	7	< 0.01	< 0.01		
				2	14	< 0.01	< 0.01		
				2	21	< 0.01	< 0.01		

\*\* リライアブルフロアブル (フルオピコリド5.5% + プロパモカルブ塩酸塩55.5%)

## 2. 土壌残留性試験

### (1) 分析法の原理と操作概要

試料に75%アセトン塩酸混液を加えて抽出する。アセトンを減圧留去し、塩基性条件下でクロロホルム抽出する。クロロホルムを留去した後、アセトンに溶解してガスクロマトグラフィー（NPD）で定量する。

### (2) 分析対象の化合物

プロパモカルブ塩酸塩

化学名：プロピル=3-（ジメチルアミノ）プロピルカルバマート塩酸塩

分子式：C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：224.7

### (3) 残留試験結果

#### ①ほ場試験

分析機関：日本曹達株式会社

試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)		推定半減期
	濃度・量	回数		最高値	平均値	
日植防研 (火山灰壤土) 畑地 昭和55年度	液剤(64.0%)  400倍希釈 1回目処理：3L/m <sup>2</sup> 2,3回目処理：1L/m <sup>2</sup>	0	-	<0.04	<0.04	7日
		3	0	100.7	99.3	
		3	3	90.3	90.0	
		3	7	42.3	41.4	
		3	14	33.4	32.9	
		3	30	20.7	20.6	
三重農技センター (洪積埴壤土) 畑地 昭和55年度	液剤(64.0%)  400倍希釈 1回目処理：3L/m <sup>2</sup> 2,3回目処理：1L/m <sup>2</sup>	0	-	<0.04	<0.04	7日
		3	0	137.9	135.8	
		3	3	95.2	94.5	
		3	7	66.7	66.4	
		3	14	34.5	34.5	
		3	30	13.3	13.2	
日植防研 (火山灰軽埴土) 畑地 昭和62年度	液剤(64.0%)  400倍希釈 3L/m <sup>2</sup>	0	-	<0.04	<0.04	1日以内
		3	0	38.0	36.8	
		3	3	3.70	3.65	
		3	7	2.82	2.79	
		3	14	1.24	1.23	
日植防研 高知試験農場 (残積砂壤土) 畑地 昭和62年度	液剤(64.0%)  400倍希釈 3L/m <sup>2</sup>	0	-	<0.04	<0.04	4日
		3	0	85.4	80.6	
		3	3	49.1	47.0	
		3	7	38.7	37.8	
		3	14	11.5	11.3	
		3	30	4.87	4.78	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

②容器内試験

分析機関：日本曹達株式会社

試料調製及び 採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)		推定半減期
	濃度	回数		最高値	平均値	
日植防研 (火山灰壌土) 畑地 昭和 55 年度	プロバモカルブ	0	-	<0.04	<0.04	16 日
	塩酸塩標準品	1	0	48.5	48.2	
		1	1	47.2	47.0	
	48mg/kg	1	3	43.9	43.8	
		1	7	40.1	39.9	
	25°C	1	14	26.1	25.8	
		1	28	16.6	16.2	
		1	42	11.9	11.4	
		1	56	7.2	7.1	
		1	70	4.8	4.8	
	1	84	2.8	2.7		
三重農技センター (洪積埴壌土) 畑地 昭和 55 年度	プロバモカルブ	0	-	<0.04	<0.04	38 日
	塩酸塩標準品	1	0	48.6	48.0	
		1	1	46.6	46.4	
	48mg/kg	1	3	44.7	44.4	
		1	7	43.0	42.8	
	25°C	1	14	41.4	41.1	
		1	28	29.2	28.8	
		1	42	20.4	20.2	
		1	56	17.5	17.3	
		1	70	13.0	12.9	
	1	84	8.3	8.2		
日植防研 (火山灰軽埴土) 畑地 昭和 62 年度	プロバモカルブ	0	-	<0.04	<0.04	17 日
	塩酸塩標準品	1	0	48.0	47.5	
		1	1	44.2	44.0	
	48mg/kg	1	3	40.0	39.3	
		1	7	36.3	35.6	
	25°C	1	14	26.0	25.7	
		1	28	16.0	15.8	
		1	42	11.3	11.2	
	1	56	6.81	6.76		



## VI. 有用動植物等に及ぼす影響

### 1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・被検物質	供試生物	1群当りの供試数	試験方法	試験水温(℃)	LC <sub>50</sub> 又はEC <sub>50</sub> 値 (mg/L) 〔()内は有効成分換算値〕				試験機関 (報告年)	備考・頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	急性魚毒性試験 原体( )	コイ	10	半止水	23±1	>100 (66.8)	>100 (66.8)	>100 (66.8)	>100 (66.8)	(2003年)	24
2 GLP	急性魚毒性試験 原体( )	ブルーギル	30	止水	21.2 ~ 23.1	* >100	* >100	* >100	* >100	(1991年)	25
3 GLP	ミジンコ類急性遊泳阻害試験 原体( )	オオミジンコ	30	止水	20±1	* >100	* >100	-	-	(1992年)	26
4 GLP	藻類生長阻害試験 原体( )	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 10 <sup>5</sup> cells/mL	振とう培養法	24±1	** EbC50(0-72h)= 120 ErC50(0-72h)= >85 NOECb(0-72h)= 13 NOECr(0-72h)= 35				(2001年)	27

( ) 有効成分換算値

\* 有効成分濃度

\*\* 実測濃度に基づく値

・ 製剤試験については原体試験で読み替えている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 水産動植物への影響に関する試験

### 1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 1)

試験機関：

報告書作成年：2003年 [GLP対応]

被験物質：プロパモカルブ塩酸塩原体 ( )

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、一群各10匹、体長：4.6±0.19cm、体重：1.1±0.24g

方法：ガラス製水槽に入れた試験用水50Lに必要な量の検体を添加後、攪拌して濃度100mg/Lの試験液を調製した。10匹を半止水式条件（48時間後に全交換）で96時間暴露した。試験用水のみの対照群も設けた。環境条件は16時間照明/8時間暗期、水温23±1℃とし、毎日溶解酸素濃度、pHおよび水温を測定（換水時は換水前後について実施）した。試験水中の有効成分濃度は試験開始時、換水前後および試験終了時に分析した。暴露開始後3、24、48、72および96時間後に死亡と症状について観察した。

試験水温：23.1～23.9℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	100	
	平均実測濃度	103	
LC50(mg/L) *	24h	>100	(66.8)
	48h	>100	(66.8)
	72h	>100	(66.8)
	96h	>100	(66.8)
NOEC(mg/L) *	>100	(66.8)	

\*：設定濃度に基づく値

( ) 内は有効成分換算値

暴露期間中、暴露群ならびに対照群のいずれにも症状および死亡は全く観察されなかった。試験液は調製時から試験終了まで無色透明のままで変化は認めなかった。また、試験液中の被験物質濃度は102～103mg/L（設定濃度の102～103%）であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 水産動植物への影響に関する試験

### 1) 魚類急性毒性試験

ブルーギルを用いた急性毒性試験

(資料 2)

試験機関：

報告書作成年：1991年 [GLP対応]

被験物質：プロバモカルブ塩酸塩原体 ( )

供試生物：ブルーギルサンフィッシュ (*Lepomis macrochirus*)、

一群各30匹、体長：3.3(SD 0.32)cm、体重：1.01(SD 0.32)g

方法：ガラス製水槽に入れた希釈水45Lに必要量の検体を添加後、攪拌して濃度100mg/Lの試験液を調製した。対照群には希釈水のみを用いた。投与群および対照群とも各3個の水槽を準備(3連)した。各水槽に10匹ずつ入れ、止水式条件で96時間暴露した。環境条件は16時間照明/8時間暗期、平均試験温度22.2℃であった。試験開始時、48および96時間に温度、溶存酸素濃度、pHおよび比伝導率を測定した。試験水中の有効成分濃度は試験開始時および試験終了時に分析した。暴露開始後24、48、72および96時間後に死亡と症状について観察した。

試験水温：21.2～23.1℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度 <sup>a)</sup>	100	
	平均実測濃度	92	
LC50(mg/L) *	24h	>100	
	48h	>100	
	72h	>100	
	96h	>100	
NOEC(mg/L) *	>100		

<sup>a)</sup>：有効成分濃度

\*：設定濃度に基づく値

暴露期間中、暴露群ならびに対照群のいずれにも症状および死亡は全く観察されなかった。試験液のpHは6.6～7.2、温度21.2～23.1℃、溶存酸素は試験終了時で78%以上の飽和状態を保っていた。また、試験液中の経時平均被験物質濃度は91～95mg/L(設定濃度の91～95%)であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 3)

試験機関：

報告書作成年：1992年 [GLP対応]

被験物質：プロパモカルブ塩酸塩原体 ( )

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各30頭 (生後24時間齢以内)

方法：希釈水 (合成硬水) に所定量の被験物質を加えて濃度100mg/Lの試験水を調製した。試験水を3個のビーカーに各200ml分注し3反復とした。対照群は希釈水のみを同様に3反復準備した。各ビーカーに10匹 (各群30匹) のミジンコを入れ、止水条件で48時間暴露した。環境条件は温度20℃、16時間照明/8時間暗期とし、暴露開始時および終了時に温度、溶存酸素量、pHおよび伝導率を測定した。

試験水中の有効成分濃度は試験開始時および試験終了時に分析した。

暴露24及び48時間目に死亡、異常な外観および行動を観察した。

試験水温：19.9～20.5℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度 <sup>注1)</sup>	100	
	平均実測濃度	106	
EC50 (mg/L) * <sup>注1)</sup>		24h	>100
(95%信頼限界)		48h	>100

<sup>注1)</sup>：有効成分濃度

\*：設定濃度に基づく値

暴露24時間後では、暴露群ならびに対照群のいずれにも異常は認められなかった。暴露48時間後においては、対照および暴露群で各1匹、表面を泳いでいるミジンコを認めたが、他の個体では異常は全く認めなかった、また暴露期間中死亡は全く観察されなかった。

試験液中の被験物質濃度は97～116mg/L (設定濃度の97～116%) 平均106mg/Lであった。

### 注1) 申請者注

本報告書では遊泳阻害 (15秒間の遊泳停止) をエンドポイントとしてEC50を求めていない。しかし、遊泳阻害に至った所見は対照および暴露群各1例で認めた表面遊泳のみと推察され、遊泳阻害をエンドポイントとした場合のEC50も100mg/L以上であると考察致します。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 4)

試験機関：

報告書作成年：2001年 [GLP対応]

被験物質：プロパモカルブ塩酸塩原体 ( )

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、1648系

初期濃度  $1 \times 10^4$  cells/ml

方法：被験物質の所定量に希釈液 (AAP (Algal Assay Procedure) 培養液) を加えて100mg/Lの濃度の一次保存液を調製した。その後一次保存液の一定量に希釈液を加えて希釈し、3.1~50mg/Lの濃度の試験液を調製した。3.1~100mg/Lの各濃度の試験液を三角フラスコに3連として各100mLずつ分注した。予め用意した細胞培養液を各フラスコに無菌的に入れて初期細胞濃度 $1 \times 10^4$  cells/mlとした。対照は希釈液のみを用い、6連とした。環境チャンバー内で温度 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、連続照明 (照度約4800~5400 lux)、振とう速度100rpmで96時間培養した。試験開始時および試験終了時にpHおよび伝導率を測定した。また、試験開始時および試験終了時には各試験液の濃度も分析した。培養開始24時間毎に各フラスコの細胞数を血球計算板で計数し、藻細胞の状態も記録した。

培養温度： $24 \pm 1^\circ\text{C}$

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度 <sup>1)</sup>	3.1、6.3、13、25、50、100
	平均実測濃度	3.2、5.9、13、20、35、85
ErC <sub>50</sub> * (mg/L)		0h~72h: >85
EbC <sub>50</sub> * (mg/L) (95%信頼限界)		0h~72h: 120 (40~520)
NOEC (mg/L)*		NOECr 0h~72h: 35 NOECb 0h~72h: 13

\* : 実測濃度に基づく値

<sup>1)</sup> : 有効成分濃度

設定濃度3.1、6.3、13、25、50および100 mg/Lに対し、試験液中の被験物質濃度は開始時 (0時間) および96時間の平均値が3.2、5.9、13、20、35および85 mg/Lであり、50mg/Lで70%とやや低かったが、他の濃度では80~100%であった。

## 2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

### 2-1. 蚕

No	試験名称及び検体	供試生物	一試験区当たりの供試数	試験方法(投与方法、投与量、試験条件等)	試験結果	試験実施機関及び報告年
1	残毒 64.0% 液剤	蚕 (2齢幼虫)	10頭 2反復	桑に400倍液(1600ppm)を十分量散布し、散布当日、10及び20日後の桑葉を給餌した。	影響なし	1993年
	急性毒性 64.0% 液剤	蚕 (2齢幼虫)	10頭	桑葉を100、200、400、800倍液に30秒間浸漬し、風乾後、給餌した。	影響なし	
			10頭	蚕を100、200、400、800倍液に15秒間浸漬した。	影響なし	

### 2-2. ミツバチ

No	試験名称及び検体	供試生物	一試験区当たりの供試数	試験方法(投与方法、投与量、試験条件等)	試験結果	試験実施機関及び報告年
2	急性経口 毒性 原体	ミツバチ	10頭 2反復	経口投与( $\mu\text{g}/\text{頭}$ ) ; 5、10、20	LD <sub>50</sub> (24時間) : >20 $\mu\text{g}/\text{頭}$	1978年
	急性接触 毒性 原体	ミツバチ	10頭 2反復	胸部腹面に塗布( $\mu\text{g}/\text{頭}$ ) ; 2、5、10	LD <sub>50</sub> (24時間) : >10 $\mu\text{g}/\text{頭}$	

### 2-3. 天敵

No	試験名称及び検体	供試生物	一試験区当たりの供試数	試験方法(投与方法、投与量、試験条件等)	試験結果	試験実施機関及び報告年
3	急性毒性 原体	アオシサムライコマユバチ (成虫、羽化 1-2日後)	10頭 3連制	濃度：1600ppm 0.5mLを直径7cmの濾紙に処理し、10頭ずつ接触させた。	死亡率 ; 3.3% (48時間)	2003年
			10頭 3連制	濃度：1600ppm ペーパータオルに含ませ、経口摂取させた。	死亡率 ; 0% (72時間)	
4	急性毒性 原体	キツギキモリゲモ (幼体、体長 4-6mm)	5頭 6連制	濃度：1600ppm 供試虫を10秒間浸漬した。	死亡率 ; 0% (72時間)	
5	急性毒性 原体	タイリクヒメハカメシ (2齢幼虫)	1頭 15連制	濃度：1600ppm リーフディスクを浸漬し、風乾後、供試虫を接種した。	補正死亡率 ; 0% (72時間)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2-3. 天敵(続き)

No	試験名称及び検体	供試生物	一試験区当たりの供試数	試験方法(投与方法、投与量、試験条件等)	試験結果	試験実施機関及び報告年
6	急性毒性原体	ハナカシの仲間 ( <i>Aleochara Bilineata</i> )	25頭	1kg/ha相当を処理した砂に供試虫を放し 96 時間暴露した。	死亡率 ; 0% (96時間)	1991年

2-4. 鳥類

No	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量 mg/kg	LD <sub>50</sub> またはLC <sub>50</sub> 及び無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)
1	急性経口毒性原体 14日間観察	マガモ	♂♀5	強制経口投与	0 6289	LD <sub>50</sub> > 6289mg/kg (有効成分換算値)	投与後嘔吐が認められた。 投与後 1 時間内に 1 羽死亡。	(1977年)
2	急性経口毒性原体 14日間観察	コウライキジ	♂♀5	強制経口投与	0 1811 2456 3345 5107 7599	LD <sub>50</sub> 3050mg/kg (有効成分換算値)	投与後衰弱、昏睡、運動失調が認められた。	(1977年)
3	混餌投与毒性原体 5日間投与	マガモ	10	混餌	0 1000 5000 10000 15000 25000 ppm	LC <sub>50</sub> 12915ppm (8317)	投与後、昏睡、運動失調が認められた。	(1977年)
4	混餌投与毒性原体 5日間投与	コウライキジ	10	混餌	0 1000 5000 10000 15000 25000 ppm	LC <sub>50</sub> > 25000 ppm (>16009)	投与後衰弱、2羽死亡が認められた。	(1977年)
5	混餌投与毒性原体 5日間投与	日本ウズラ	10	混餌	0 25000 ppm	LC <sub>50</sub> > 25000ppm (>16009)	鎮静症状が認められた。	(1978年)

( )=有効成分換算値

### 3. その他

#### (1) ミミズに対する影響

試験名称及び検体	供試生物	一試験区当たりの供試数	試験方法(投与方法、投与量、試験条件等)	試験結果	試験実施機関及び報告年
急性毒性原体	ミミズ <i>Eisenia fetida</i>	10/区	濃度：0.1、1.0、10.0、100、1000 mg/kg 乾土 検体を含む土壌中にミミズを14日間飼育した。	LC <sub>50</sub> ：>1000 mg/kg乾土	1985年
急性毒性原体	ミミズ <i>Eisenia fetida</i>	10/区	濃度：0.1、1.0、10.0、100、1000 mg/kg 乾土 検体を含む土壌中にミミズを14日間飼育した。	LC <sub>50</sub> ：>1000 mg/kg乾土	1990年

#### (2) 土壌微生物活性

被験物質： プロパモカルブ塩酸塩 原体

試験項目及び被験物質処理濃度： 被験物質による影響を検討するために、窒素固定、硫黄酸化、炭素変換、窒素変換（脱アミノ化反応及び硝化反応）の各作用について試験を行った。なお、各試験項目とも、被験物質の処理濃度が0、3（通常圃場施用濃度）及び30ppmとなるよう設定した。

試験方法：

窒素固定作用： 根粒菌を接種した大豆種子を播種した後に、アセチレン還元量（ニトロゲナーゼ活性）を測定した。

硫黄酸化作用： 硫黄元素を添加し、その後生成する硫酸塩の生成量を測定した。

炭素変換作用： 炭素源（デンプン、肉ペプトン、*Chlorella vulgaris* 細胞）を添加し、その後発生する炭酸ガスを測定した。

窒素変換作用： 脱アミノ化反応に関しては、肉ペプトンを添加し、その後生成したアンモニウム及び硝酸塩を測定した。硝化反応に関しては、硫酸アンモニウムを添加し、その後発生するアンモニウム及び「硝酸塩+亜硝酸塩」の含量を測定した。

試験結果： 30ppm処理群（通常圃場施用濃度の10倍）の脱アミノ化反応でのみ一時的な抑制が認められたが回復し、他の作用には影響は認められなかった。通常圃場施用濃度では全試験に影響が認められず、実使用場面では影響がないものと判断された。

試験機関：

報告年： 1981年



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

### 1. 使用時安全上の注意事項

プレビクールN液剤

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。
- (2) 原液は眼に対して刺激性があるので、薬液調製時には眼に入らないよう注意すること。  
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 公園等で使用する場合は、使用中及び使用后（少なくとも使用当日）に小児や使用に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

### 2. 解毒法及び治療法

特になし。

### 3. 製造時、使用時等における事故例

特になし。

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体 (= 製剤) を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試動物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1	<u>急性毒性</u> (14日間観察)	ラット	♂♀ 10	経口	♂ 2000、2300、 2645、3042、 3498、4023	♂ 2900	(1981)	7
♀ 1512、1739、 2000、2300、 2645、3042、 3498					♀ 2000			
♂♀ 10			皮下	♂ 2856、3713、 4827、6275、 8158	♂ 5220	8		
♀ 1690、2197、 2856、3713、 4827、6275			♀ 3230					
♂♀ 10		腹腔内	♂ 269、350、 455、592、 769	♂ 460 ♀ 437	9			
♂♀ 10		経皮	3000	♂♀ >3000	10			
♂♀ 10		マウス	経口	♂ 1300、1690、 2197、2856、 3713、4826	♂ 2650 ♀ 2800	11		
♀ 1512、1749、 2011、 2313、2660				♀ 1870				
♂♀ 10	皮下		♂ 1323、1521、 1749、2011、 2313、2660	♂ 1710 ♀ 1870	12			
♂♀ 10	腹腔内		♂ 269、350、 455、592、 769	♂ 457 ♀ 435	13			
♂♀ 10	経皮	3000	♂♀ >3000	14				
9	<u>急性毒性</u> (22日間観察)	ラット	♂♀ 5	吸入	1.2、3.9、 5.4、7.9 g/m <sup>3</sup>	♂♀ >7.9 g/m <sup>3</sup>	(1977)	15
10	<u>眼刺激性</u> (3日間観察)	ウサギ	♂♀ 3	眼	0.1ml	軽度の刺激性あり	(1983)	16
11	<u>眼刺激性 (希釈液)</u> (3日間観察)	ウサギ	♂ 2 ♀ 1	眼	0.3%生食水希釈液 0.1ml	刺激性なし	(1985)	17
12	<u>皮膚刺激性</u> (3日間観察)	ウサギ	♂♀ 3	皮膚	0.5ml・/9cm <sup>2</sup>	刺激性なし	(1983)	18
13-1	<u>皮膚感受性</u> (48時間観察) Optimization法	モルモット	♂♀ 10 陽性対照 ♂♀ 10	感作 惹起	FCA+NaCl 0.1ml 皮内注射 貼付	感受性なし	(1977)	19
13-2 (GLP)	<u>皮膚感受性</u> (48時間観察) Magnusson & Kligman法	モルモット	試験 ♀ 20 対照♀ 10	感作 惹起	皮内注射7.5%0.1ml 貼付 10% 貼付 2.5、5.0%	弱い感受性	(1999)	21
14 (GLP)	<u>急性神経毒性</u> (22日間観察)	ラット	♂♀ 10	経口	0、28.1、281、2813	♂♀ 281 神経毒性は認められず	(1993)	24

は国内評価済

注 本剤は物理化学的性状において極めて強い吸湿性を有しており、本剤の安定性を保ち、又、製剤の均一性を維持するために、64%以上の有効成分を含む液剤（水溶液）であり、原体=製剤である。  
資料No.1~8; 有効成分換算量表示、資料No.9~14; 原体（製剤）表示

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試動物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
15 省略	急性遅発性神経毒性	ニワトリ						27
16	急性毒性 (3ヶ月観察)	ラット	♂♀ 30	混餌	0、200、1000、 5000 (ppm)	♂♀ 1000 (ppm)	(1982)	28
					♂ 0、14、72、362 ♀ 0、16、79、396	♂ 72 ♀ 79		
17		イヌ	♂♀ 4	混餌	0、50、100、 500、1000/2000 (ppm)	♂♀ 1000 (ppm)	(1977)	33
18 省略	21日間反復経皮投与 毒性	ラット						35
19 省略	90日間反復吸入毒性	ラット						36
20 (GLP)	90日間反復経口投与 神経毒性 (90日間投与)	ラット	♂♀ 10	混餌	0、281、2813、28129 (ppm)	♂♀ 2813 (ppm)	(1993)	37
					♂ 189.3 ♀ 208.8 神経毒性は認められず			
21 省略	28日間反復投与 遅発性神経毒性	ニワトリ						40
22-1	慢性毒性/発癌性 (その1) (24ヶ月観察)	ラット	♂♀ 70	混餌	0、40、200、1000 (ppm)	♂♀ 1000 (ppm)	(1983)	41
					♂ 0、1.4、7.3、 36.5 ♀ 0、1.8、9.3、 45.4	♂ 36.5 ♀ 45.4 発癌性認められず		
22-2 (GLP)	慢性毒性/発癌性 (その2) (24ヶ月観察)	ラット	♂♀ 70	混餌	0、350、2800、22400 [0、249、1994、15949]	♂♀ 2800 [1994] (ppm)	(1998)	57
					♂ 0、14.6、118、958 [0、10.6、84、682] ♀ 0、19.6、158、1223 [0、14.0、112、871] [ ]は有効成分換算	♂ 118 [84] ♀ 158 [112] 発癌性認められず		
23	発癌性 (18ヶ月観察)	マウス	♂♀ 60	混餌	0、20、100、500 (ppm)	♂♀ 500 (ppm)	(1983)	72
					♂ 0、2.08、9.7、 52.2 ♀ 0、2.1、10.8、 54.1	♂ 52.2 ♀ 54.1 発癌性認められず		
24	慢性毒性 (24ヶ月観察)	イヌ	♂♀ 6	混餌	0、1000、3000、 10000 (ppm)	♂♀ 3000 (ppm)	(1985)	84
					♂ 0、22.7、70.5、 242.3 ♀ 0、22.6、72.6、 227.3	♂ 70.5 ♀ 72.6		

は国内評価済

資料No.16、17、22-1、23、24:有効成分換算量表示、資料No.20:原体(製剤)表示

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試動物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
25	繁殖 3世代	ラット	♂♀ 25	混餌	0、40、200、1000 (ppm)	親：児 1000(ppm) 繁殖能に影響認められず	(1983)	94
26	催奇形性	ラット	妊娠♀ 25	経口	0、0.1、0.3、1、3 (mℓ/kg) 70、210、700、2100	母動物:0.3 胎児 :0.1(mℓ/kg) 催奇形性認められず	(1981)	103
27	催奇形性	ウサギ	妊娠♀ 18~20	経口	0、0.02、0.06、0.2 0.4、0.8 (mℓ/kg) 14、42、140、280、560	母動物:0.2 胎児 :0.8(mℓ/kg) 催奇形性認められず	(1981)	106
28	変異原性 復帰変異	サレネ菌: TA98、TA100 TA1535、 TA1537、 TA1538 大腸菌: WP2 uvrA		in vitro	0、5、10、50、 100、500、1000、 5000 (μg/プレート)	陰性	(1981)	109
29	変異原性 復帰変異	サレネ菌: TA98、TA100 TA1535、 TA1537、 TA1538 大腸菌: WP2 uvrA		in vitro	0、5000、10000、 50000、100000 (μg/プレート)	陰性	(1984)	111
30	変異原性 復帰変異	サレネ菌: TA98、TA100 TA1535、 TA1537、 TA1538		in vitro	0、3.5、17.5、 87.5、350、1750 (μg/プレート)	陰性	(1977)	113
31 (GLP)	変異原性 染色体異常	ヒト	リンパ細胞	in vitro	(S9-)110、500、825、 1100 (S9+)470、2350、 4700 (μg/ml)	陰性	(1987)	115
32	変異原性 DNA修復 (rec-assay)	枯草菌: H-17、rec+ #45、rec-		in vitro	0、500、1000、 5000、10000 (μg/プレート)	陰性	(1981)	117
33	変異原性 小核試験	マウス	♂♀ 5	経口	0、1250、2500、 5000	陰性	(1980)	118
34	変異原性 慢性致死	マウス	♂ 25 ♀ 40	in vitro	0、500、1000、2000、 4000、8000 (ppm)	陰性	(1979)	121
35	変異原性 酵母	酵母	D <sub>1</sub> 、S138、 S211α	in vitro	1000、2500、5000、 10000 (μg/プレート)	陰性	(1980)	124
36	変異原性 酵母	酵母	D <sub>1</sub> 、S138、 S211c、D5 菌株	in vitro	10、12.5、15、20、 25、30、33.3、 1、5、10、12.5、 15、20、25(μℓ/ml)	陰性	(1985)	127

は国内評価済

資料No.25、28、30、32:有効成分換算量表示、資料No.26、27、29、31、33~36:原体(製剤)表示

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試動物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
37	一般状態	マウス	♂+♀ 3	尾静脈	3、10、30、100、175、300	30、100mg/kgでは不安、運動性増加。175及び300mg/kgでは痙攣がみられ、各2匹及び3匹死亡した。	(1983)	130	
		電撃痙攣	マウス		♂+♀ 3	3、10、30、100			影響は認められず
		鎮痛作用	マウス		♂+♀ 3	3、10、30、100			
		睡眠誘発	マウス		♂ 9	10、100			
	生体	体温	ウサギ	♂ 5	大腿静脈	10、100			100mg/kgで脳波の変動がみられたが30分後には回復した。1及び10mg/kgでは影響は認められなかった。
		自発脳波	ウサギ	♂ 3		1、10、100			
	機能	反射及び筋弛緩	マウス	♂+♀ 3	尾静脈	3、10、30、100			影響は認められず
		神経系	横隔膜神経	ラット	♂ 5	in vitro			10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> (g/ml)
	坐骨神経		ラット	♂ 4	大腿静脈	1、10、100			影響は認められず
	ぼす	摘出回腸	モルモット	♂ 5	in vitro	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> (g/ml)			Ach. Hisでは10 <sup>-5</sup> 及び10 <sup>-4</sup> g/ml で抑制
		摘出輸精管	ラット	♂ 4~5	in vitro	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> (g/ml)			10 <sup>-3</sup> g/ml で軽度緊張増加。ノルエピネフリンでは10 <sup>-5</sup> ~10 <sup>-3</sup> g/ml で収縮。
	響	摘出子宮	ラット	♀ 5	in vitro	10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> (g/ml)			影響は認められず
		摘出気管	ウサギ	♂ 4~5	in vitro	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> (g/ml)			10 <sup>-3</sup> g/ml で軽度緊張増加。Ach.では10 <sup>-5</sup> ~10 <sup>-3</sup> g/ml で抑制。
	系	摘出胃底条片	ラット	♂ 4	in vitro	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> (g/ml)			緊張影響は認められず。セロトニン収縮に対し10 <sup>-5</sup> ~10 <sup>-3</sup> g/ml で抑制。
		瞳孔への影響	マウス	♂+♀ 3	尾静脈	3、10、30、100			影響は認められず
	呼吸及び循環器	呼吸数、血圧、心拍数及び左心室圧変化率	ウサギ	♂ 5	大腿静脈	1、10、30、100			30、100mg/kgで低下または減少。心拍数のみ10mg/kgから減少。
		摘出心房	モルモット	♂ 5	in vitro	10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> (g/ml)			10 <sup>-4</sup> g/ml で軽度低下
	血液	凝固能	ラット	♂ 5~6	尾静脈	100			影響は認められず
		凝固時間	ウサギ		in vitro	10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> 、10 <sup>-2</sup> (g/ml)			10 <sup>-2</sup> g/ml で延長
	液	溶血作用	ウサギ	♂ 5~6	in vitro	10 <sup>-3</sup> 、10 <sup>-2</sup> (g/ml)			影響は認められず
38	コリンエステラーゼ	ラット	♂♀ 10	経口	0、3000 (ppm)	影響は認められず	(1978)	138	
39	コリンエステラーゼ	ラット		in vitro	0、0.925、9.25、18.5、37、74 mg/ml	37mg/ml 以上で阻害	(1981)	140	
		イヌ	♂1 ♀2	経口	0、674	影響は認められず			

は国内評価済

資料No. 38、39: 有効成分換算量表示、資料No. 37: 原体(製剤)表示

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試動物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
40 (GLP)	混在物 131392 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	5000	♂♀ >5000	(1996)	142
41 (GLP)	混在物 131394 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	2000、3200、 5000	♂ 3600 ♀ 3300		143
42 (GLP)	混在物 131392 復帰変異	カビ細菌：TA98、TA100 TA1535、 TA1537、 大腸菌：WP2 uvrA		in vitro	0、312.5、 625、1250、 2500、5000 ( $\mu$ g/プレート)	陰性		144
43 (GLP)	混在物 131394 復帰変異				陰性	147		

は国内評価済

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

実施機関名

## 1. 急性毒性

### (1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.1)

試験機関:

報告書作成年: 1981年

検体の純度:

試験動物: Wistar系ラット、7週齢、1群雌雄各10匹

体重 雄126~152g、雌98~124g

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を蒸留水で希釈して経口投与した。投与前に18時間絶食した。

観察項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。投与直前、投与後7及び14日目に体重を測定した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 2000、2300、2645、 3042、3498、4023 雌 1512、1739、2000、 2300、2645、3042、3498
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 2900 (2665~3155) 雌 2000 (1766~2265)
死亡開始時間 及び終了時間	投与直後 投与後24時間
症状発現時間及び 消失時間	投与直後 投与後2日
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 1512

(投与量は有効成分換算量)

中毒症状としては、雌雄とも自発運動の減少、間代性痙攣、鼻、口及び眼瞼からの出血、立毛、被毛光沢消失、歩行失調等が認められた。剖検所見では、死亡例で肺の充血、軽度の小腸出血が散見された。生存例では異常は認められなかった。



(2) ラットにおける急性皮下毒性試験

(資料No.2)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：

試験動物：Wistar系ラット、7週齢、1群雌雄各10匹

体重 雄130~148g、雌100~124g

試験期間：14日間観察

方法：検体を蒸留水に希釈して背部皮下に投与した。

観察項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。投与直前、投与後7及び14日目に体重を測定した。

結果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	雄 2856、3713、4827、 6275、8158
	雌 1690、2197、2856、 3713、4827、6275
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 5220 (4573~5958)
	雌 3230 (2677~3897)
死亡開始時間 及び終了時間	投与直後 投与後2日
症状発現時間及び 消失時間	投与直後 投与後9日
死亡例の認められ なかつた最高投与量 (mg/kg)	雄 2856 雌 1690

(投与量は有効成分換算量)

中毒症状としては、雌雄とも自発運動の減少、鼻及び眼瞼からの出血、音及び接触に対する反射消失、立毛、被毛光沢消失、歩行失調、腹臥、体温下降等が認められた。

剖検所見では、肺の充血が認められた。生存例では投与部位に痂皮を伴う肉芽巢の形成または壊死が認められた。

生存動物の体重は投与後1週目に減少がみられたが、投与後2週目には全例が増加した。

(3) ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料No.3)

試験機関:

報告書作成年: 1981年

検体の純度:

試験動物: Wistar系 (SPF) ラット、7週齢、1群雌雄各10匹

体重 雄124~148g、雌100~123g

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を蒸留水に希釈して腹腔内に投与した。

観察項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。投与直前、投与後7及び14日目に体重を測定した。

結果:

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雌雄 269、350、455、592、769
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 460 (385~550) 雌 437 (374~510)
死亡開始時間 及び終了時間	投与直後 投与後1時間
症状発現時間及び 消失時間	投与直後 投与後24時間
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 269

(投与量は有効成分換算量)

中毒症状としては、雌雄とも自発運動の減少、間代性痙攣、失調性歩行等が認められた。剖検所見では、死亡例で肺の充血が認められた。生存例では異常は認められなかった。

生存動物の体重は投与後1及び2週目で全例が増加した。

(4) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.4)

試験機関:

報告書作成年: 1981年

検体の純度:

試験動物: Wistar系ラット、7週齢、1群雌雄各10匹

体重 雄140~155g、雌114~124g

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を剃毛した損傷のない背部皮膚に処理し、閉塞貼布した。処理後24時間目に処理部分を中性洗剤で洗浄し、検体を除去した。

観察項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時の全生存動物について処理部位を含む肉眼的病理検査を行った。投与直前、投与後7日及び14日に体重を測定した。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 3000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雌雄 >3000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	認められず
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 3000

(投与量は有効成分換算量)

雄1例、雌2例の処理部に極めて軽度の発赤が認められたが、処理後5~7日目には正常に回復した。

剖検所見で異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(5) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.5)

試験機関:

報告書作成年: 1981年

検体の純度:

試験動物: ICR系マウス、7週齢、1群雌雄各10匹

体重 雄28~35g、雌22~28g

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を蒸留水で希釈して経口投与した。投与前に18時間絶食した。

観察項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。投与直前、投与後7及び14日目に体重を測定した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 1300、1690、2197、2856、 3713、4826
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 2650 (2168~3239) 雌 2800 (2270~3453)
死亡開始時間 及び終了時間	投与直後 投与後1時間
症状発現時間及び 消失時間	投与直後 投与後8時間
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 1300

(投与量は有効成分換算量)

中毒症状としては、雌雄とも自発運動の減少、間代性痙攣、歩行失調、音及び接触に対して反射消失、腹臥等が認められた。剖検所見では、死亡例に肺の充血がみられた。生存例では異常は認められなかった。

(6) マウスにおける急性皮下毒性試験

(資料No.6)

試験機関:

報告書作成年: 1981年

検体の純度:

試験動物: ICR系マウス、7週齢、1群雌雄各10匹

体重 雄31~40g、雌24~33g

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を蒸留水に希釈して背部皮下に投与した。

観察項目: 中毒症状及び生死は14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。投与直前、投与後7及び14日目に体重を測定した。

結果:

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	雌雄 1323、1521、1749、 2011、2313、2660
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1710 (1526~1917) 雌 1870 (1652~2116)
死亡開始時間 及び終了時間	投与直後 投与後1日
症状発現時間及び 消失時間	投与直後 投与後8日
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 1323

(投与量は有効成分換算量)

中毒症状としては、雌雄とも自発運動の減少、立毛、腹臥等が認められた。剖検所見では、死亡例で肺及び小腸に充血が認められた。また生存例では投与部位に痂皮を伴う肉芽巣の形成または壊死が認められた。生存動物の体重は投与後及び2週目で全例が増加した。

(7) マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料No.7)

試験機関:

報告書作成年: 1981年

検体の純度:

試験動物: ICR系マウス、7週齢、1群雌雄各10匹

体重 雄30~43g、雌23~31g

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を蒸留水に希釈して腹腔内に投与した。

観察項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。投与直前、投与後7及び14日目に体重を測定した。

結果:

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雌雄 269、350、455、592、769
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	雄 457 (382~546)
(95%信頼限界)	雌 435 (379~499)
死亡開始時間 及び終了時間	投与直後 投与後1時間
症状発現時間及び 消失時間	投与直後 投与後4日
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 269

(投与量は有効成分換算量)

中毒症状としては、雌雄とも間代性痙攣、自発運動の減少、失調性歩行等が認められた。

剖検所見では、死亡例に肺の充血が認められた。生存例では異常は認められなかった。

生存動物の体重は投与1及び2週目で全例が増加した。

(8) マウスにおける急性経皮毒性試験

(資料No.8)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス7週齢、1群雌雄各10匹

体重 雄 29~37g 雌 21~27g

試験期間：14日間観察

方法：背部中央の被毛を刈毛し、剃毛した損傷のない皮膚に24時間半閉塞貼布した。  
貼布後24時間目に処理部を中性洗剤で洗浄し、検体を除去した。

観察項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時の全生存動物について処理部位を含む肉眼的病理検査を行った。投与直前、投与後7及び14日目に体重を測定した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 3000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >3000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	認められず
毒性徴候の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 3000
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 3000

(投与量は有効成分換算量)

処理部に刺激性変化及び異常は認められなかった。投与後1週目に雄4例、雌3例に体重の減少がみられたが、これを除き投与後1及び2週目で全例が増加した。

剖検所見では異常は認められなかった。

(9) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.9)

試験機関:

報告書作成年: 1977年

検体の純度:

試験動物: SD系ラット、1群雌雄各5匹、体重 雄210~270g、雌170~210g

試験期間: 22日間観察

試験方法: 試験動物を鼻部暴露型チャンバーに固定し、4時間暴露した。

検体(原体)をミスト状のエアロゾルにし、吸入用の混合空気を調製した。

チャンバー内暴露条件は下表の通りである。

実際濃度(g/m <sup>3</sup> )	1.2、3.9、5.4、7.9
設定濃度(g/m <sup>3</sup> )	5.3、35.3、74.9、101.7
粒子径分布*	粒子の50%は直径0.55μm以下であった 重量の50%は直径9.9μm以下であった この大きさまでの粒子は吸入可能
チャンバー容積	60ℓ
チャンバー内通気量	250ℓ/時
噴射圧	5.2kg/cm <sup>2</sup>
暴露条件	ミスト4時間、鼻部暴露

濃度は原体表示

\*:申請者註:報告書には粒子径分布曲線図のみで粒子径分布数の詳細は記載できなかった。

試験項目: 暴露中は連続的に、その後は中毒症状及び生死を22日間観察した。

試験終了時の全生存動物を屠殺し、剖検した。

試験結果:

投与方法	吸入
暴露濃度(g/m <sup>3</sup> )	1.2、3.9、5.4、7.9
LC <sub>50</sub> (g/m <sup>3</sup> )	雌雄 >7.9
死亡開始時間及び終了時間	暴露後6日
症状発現時間及び消失時間	暴露直後 暴露後11日
死亡例の認められなかった最高暴露濃度(g/m <sup>3</sup> )	雄 7.9 雌 5.4

中毒症状として、雌雄とも軽度の自発運動の低下がみられ、5~10日目に感受性の低下、呼吸困難、粗毛等が認められた。また、全群の少数に眼の充血が認められた。これらの症状は11日目には消失した。暴露後6日目に最高濃度で雌の1匹が死亡した。

剖検では、死亡及び生存動物とも異常は認められなかった。



2. 眼及び皮膚に対する刺激性

(1) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No.10)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、14～15週齢、雌雄各3匹

体重2.4～2.7kg

試験期間：72時間観察

方法：検体0.1m・を左眼に点眼し、1秒間眼瞼を軽く閉じた。

右眼は無処理対照とした。

観察項目：処理後1、24、48及び72時間目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、下表のとおりである。

判定基準はETAD (Ecological and Toxicological Association of the Dyestuffs

Manufacturing Industry) Methods 001～003 (1979) and VCI (Verband der Chemischen

Industrie, BRD) Sicherheitsdaten-blatt に従って行なった。

(最高評点は角膜4、虹彩2、結膜発赤3、結膜浮腫4、結膜分泌物3)

項目			処理後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
雄 (3匹平均)	角膜	程度	0	0	0	0
	混濁	面積	0	0	0	0
	虹彩		0	0	0	0
	結膜	発赤	1	0.67	0.67	0
		浮腫	1	0	0	0
		分泌物	1	0	0	0
合計		3	0.67	0.67	0	
雌 (3匹平均)	角膜	程度	0	0	0	0
	混濁	面積	0	0	0	0
	虹彩		0	0	0	0
	結膜	発赤	1	1	0.67	0
		浮腫	1	0.33	0	0
		分泌物	2.3	0	0	0
合計		4.3	1.33	0.67	0	
雌雄合計		7.3	2.0	1.3	0	

結膜の発赤、浮腫、分泌物が投与後1時間目に認められたが、72時間後には消失した。角膜及び虹彩に変化は認められなかった。その他一般症状、体重増加量に異常は認められなかった。

以上の結果から、プロパモカルブ塩酸塩 (プレビクールN) はウサギの眼粘膜に対し、軽度の刺激性があるものと判断された。

(2) ウサギを用いた0.3%希釈液の眼刺激性試験

(資料No.11)

試験機関:

報告書作成年: 1985年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ、15~16週齢、雄2匹、雌1匹  
体重2.6~2.7kg

試験期間: 72時間観察

方法: 検体を生食水で0.3%に希釈し、0.1mlを左眼に点眼した。  
右眼は無処理対照とした。

観察項目: 処理後1、24、48及び72時間目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結果: 観察した刺激性変化の評点は下表のとおりである。

判定基準はOECDガイドラインに従って評価した。

(最高評点は角膜4、虹彩2、結膜発赤3、結膜浮腫4)

項目	処理後時間			
	1時間	24時間	48時間	72時間
角膜混濁	1	0	0	0
虹彩	0	0	0	0
結膜	発赤	0	0	0
	浮腫	0	0	0

角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、プロパモカルブ塩酸塩(プレビクールN)の0.3%希釈液はウサギの眼粘膜に対して刺激性がないものと判断された。

(3) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No.12)

試験機関:

報告書作成年: 1983年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ、14~15週齢

雌雄各3匹、体重2.4~2.8kg

試験期間: 72時間観察

方法: 検体0.5m<sup>2</sup>を含むガーゼパッチ(3cm×3cm)を、刈毛した背部皮膚に処理した。

曝露時間は4時間とし、半閉塞包帯下で固定した。

観察項目: 曝露後1、24、48及び72時間目に処理部分の刺激性変化を観察した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は、下表のとおりである。採点法は

ETAD (Ecological and Toxicological Association of the Dye stuffs Manufacturing Industry) Methods001~003 (1979) and VCI (Verband der Chemischen Industrie, BRD) Sicherheitsdatenblattに従って行った。

(最高評点は紅斑・痂皮4、浮腫4)

項目	処理後時間			
	1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	1	0.2	0	0
浮腫	0	0	0	0

処理後1時間目に軽度の紅斑が認められたが、48時間後には消失した。

以上の結果、プロバモカルブ塩酸塩(プレビクールN)はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断された。

### 3. 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.13-1)

試験機関:

報告書作成年: 1977年

検体の純度:

試験動物: White Pirbright系モルモット、若齢成獣、各群20匹(雌雄各10匹)

体重 250~350g

試験期間: 46日間

試験方法: Optimization法

雌雄各10匹のモルモットに3週間にわたって10回、検体の0.1%(w/w)液0.1mlを皮内注射し、その後貼布処理を行った。

本試験に用いる検体濃度は、以下の通りである。

1.1: 検体 0.1% 希釈液(生理食塩水で希釈)

1.2: 検体 0.1% 希釈液+Freundアジュバントの混合液

1.3: 検体 25%希釈液

2. 陰性対照群(0.9%生理食塩水)

2.1 及び2.3: 0.9%食塩水

2.2: 0.9%食塩水+Freundアジュバントの混合液

3. 陽性対照群(DNCB)(生理食塩水で希釈)

3.1: 0.1% DNCB

3.2: 0.1% DNCB+Freundアジュバントの混合液

3.3: 25%DNCB

感作: 検体の0.1%液0.1ml(1回目は0.2ml)を週に3回(処理1、3、5、8、10、12、15、17、19日目)3週間にわたり胸背部の刈毛した皮膚に皮内注射した。

1週目は検体 0.1% 希釈液、2及び3週目は検体 0.1% 希釈液+Freundアジュバントの混合液を皮内注射した。

惹起: 10回目の感作後13日目に検体 0.1% 希釈液及び0.1% DNCBを各々皮内注射した(1回目惹起試験)。14日後に各供試化合物の25%希釈液を、ろ紙に処理し皮膚に24時間貼布した(2回目惹起試験)。惹起後24時間目に閉塞性包帯及びろ紙を除去し、認められた反応(紅斑、肥厚)を評価した。

陰性対照群には生理食塩液を陽性対照群にはDNCBを同様に処理した。

感作及び1回目惹起前に皮膚の厚さを測定した。注射後24時間目に皮膚の厚さ及び紅斑2箇所の直径を測定し、惹起前と比較した。惹起前の測定値より高い平均値を示した場合を陽性とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果：2回目の惹起試験後に認められた反応値(紅斑、肥厚)を評価した。  
結果を下表に示す。

	動物数	0時間	24時間	48時間	感作動物数	陽性率(%)
		平均値(mm)	平均値(mm)	平均値(mm)		
陰性対照群	20	0/0	0/0	0/0	0/20	0
		2.1	2.1	2.1		
検体処理群	15	0/0	0/0	0/0	0/15	0
		2.2	2.2	2.2		
陽性対照群	19	0/0	18.6/21.4	21.1/23.9	19/19	100
		2.2	5.8	6.0		

注：紅斑は2個所の直径の各平均値を示す

検体処理群及び陰性対照群では、いずれの皮膚反応も認められなかった。陽性対照のDNCBでは、発赤が全例にみられ、陽性率は100%であった。  
検体処理群で5例、陽性対照群で1例死亡がみられたが、検体によるものとは考えられなかった。

以上の結果、プロパモカルブ塩酸塩(プレビクールN)はモルモットに対し、皮膚感作性はないものと判断された。

モルモットを用いた原体の皮膚感作性試験

毒性資料No. 13-2

試験機関：

[GLP]

報告書作成年：1999年

検体純度：

試験動物：Dunkin/Hartley系モルモット、6～9週齢、開始時体重 362～445g、  
試験群雌 20 匹、対照群雌 10 匹、

試験期間：30 日間

試験方法：(Magnusson & Kligman 法)

投与量設定根拠：

感 作：背部肩甲部を電気バリカンで刈毛し、下記の各調製液 0.1ml を 3 対皮内注射した。

- i) Freund の完全アジュバント／注射用蒸留水 (50/50) 溶液
- ii) 検体の 7.5% v/v 注射用蒸留水溶液
- iii) 検体を 7.5% v/v 含む Freund の完全アジュバント／注射用蒸留水  
(50/50) 溶液

注射 1 週間後、同部位を再度刈毛し、検体の 10% 希釈液 0.4ml を滲み込ませた濾紙パッチを貼付して、不浸透性プラスチック粘着テープで被覆し、伸縮性粘着包帯で固定し、48 時間貼布した。

一方、対照群には検体を含まないことを除いて同様に処理した。

惹 起：感作 2 週間後に各試験動物の左脇腹を刈毛した。

試験群及び対照群について、検体の 2.5 及び 5.0% 希釈液 0.2ml を滲み込ませた濾紙パッチを刈毛した部位の前側または後側に貼付し、24 時間固定した。

観察項目：惹起貼布した濾紙パッチを除去し、除去後 24 及び 48 時間に皮膚反応を以下の基

準に従って評点し、試験動物及び対照での所見を比較した。

皮膚反応が対照動物で認められた最大反応より明らかに顕著か持続性がある場合を感作性陽性を示したものとみなした。また、わずかに顕著である場合は不確定とした。

<u>紅斑および痂皮形成：</u>		<u>浮腫形成：</u>	
紅斑なし.....	0	浮腫なし.....	0
軽度の紅斑.....	1	軽度の浮腫.....	1
境界が明確な紅斑.....	2	境界が明確な浮腫.....	2
中等度の紅斑.....	3	(明確な膨隆により領域の縁がはっきり識別できる)	
重度の紅斑 (beet redness)		中等度の浮腫 (約 1 mm の膨隆).....	3
～軽度の痂皮形成 (深部に及ぶ損傷) ....	4	重度の浮腫.....	4
		(1 mm を超える膨隆、暴露域を超えて広がる) が認められる。	

試験結果：試験結果及び定期的実施している陽性対照試験の結果を次頁の表に示した。

試験群においては、皮膚反応と持続性からの判定で感作性反応陽性\*を示した動物は20匹中9例(45%)で、2例が不確定、残り9例が陰性であった。

対照群においては皮膚反応は認められなかった。

\* 申請者注

次頁の試験結果の表には、評点1以上を陽性とする陽性率を示した。

試験施設において定期的実施している2-メルカプトベンゾアチゾールを用いた陽性対照試験においては、惹起後に顕著な皮膚反応が認められ、動物の感受性、試験実施の信頼性が確認された。

以上の結果から、プロパモカルブ塩酸塩原体はモルモットに対し弱い皮膚感作性物質であると判断する。

プロパモカルブ塩酸塩原体の試験結果：

群			動物数	皮膚反応	感作反応動物数										陽性率 (%)		
					除去後 24 時間					除去後 48 時間					観察時間 (時間)		
感作濃度	惹起濃度	評点					評点										
		0			1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計	24	48
対照群	0%	2.5%	E	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
			O	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10		
		5.0%	E	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
			O	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10		
試験群	10%	2.5%	E	14	5	1	0	0	6/20	14	6	0	0	0	6/20	30	30
			O	19	1*	0	0	0	1*/20	19	1*	0	0	0	1*/20		
		5.0%	E	10	10	0	0	0	10/20	12	8	0	0	0	8/20	50	40
			O	17	3*	0	0	0	3*/20	17	3*	0	0	0	3*/20		

調製溶媒：蒸留水  
E: 紅斑及び痂皮  
O: 浮腫

\* 浮腫は紅斑及び痂皮を示した動物と重複して認められた

2-メルカプトベンゾアチゾールを用いた陽性対照試験結果：

(試験施設において定期的実施：1998年6月23～7月17日に試験実施)

群			動物数	皮膚反応	感作反応動物数										陽性率 (%)		
					除去後 24 時間					除去後 48 時間					観察時間 (時間)		
感作濃度	惹起濃度	評点					評点										
		0			1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計	24	48
対照群	0%	40%	E	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0	0/5	0	0
			O	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0	0/5		
		83.3%	E	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0	0/5	0	0
			O	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0	0/5		
試験群	83.3%	40%	E	0	6	4	0	0	10/10	0	7	3	0	0	10/10	100	100
			O	5	3*	2*	0	0	5*/10	5	3*	2*	0	0	5*/10		
		83.3%	E	1	3	6	0	0	9/10	1	3	6	0	0	9/10	90	90
			O	1	5*	4*	0	0	9*/10	1	6*	3*	0	0	9*/10		

調製溶媒：Alembicol D  
E: 紅斑及び痂皮  
O: 浮腫

\* 浮腫は紅斑及び痂皮を示した動物と重複して認められた



#### 4. 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料No.14)

試験機関：

[GLP]

報告書作成年：1993年

検体純度：

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各10匹、28日齢、

投与開始時体重 雄161.2～228.4g、雌139.2～199.3g

試験期間：22日間観察

試験方法：検体を蒸留水で希釈し、0、28.1、281及び2813mg/kg（有効成分換算量20、200、2000mg/kgに相当）を1回強制経口投与した。

投与は機能観察バッテリーを実施するにあたり、4日間隔で投与した。

対照群には蒸留水を同様に投与した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；生死及び一般状態を1日2回観察した。詳細な観察を投与前、投与後週1回実施した。

死亡例は認められず、一般症状に異常は認められなかった。

体重変化；投与前、投与日、投与後8、15日目及び剖検時に体重を測定した。

2813mg/kg群雌に15-22日で体重増加量の軽度減少が認められたが、通常の変動範囲であった。体重はいずれの投与群も対照群と同様であった。

摂餌量；摂餌量を投与前、投与後毎週測定した。

いずれの群も対照群と同様であった。

神経行動スクリーニング—機能観察バッテリー (FOB) ;

機能観察バッテリー及び自発運動量について投与前、投与1 (投与後8時間以内)、8及び15日目に実施した。各試験は同日の同時刻に実施した。

機能観察バッテリーの検査項目を以下に示す。

ケージ内観察	ハンドリングでの観察	アリーナでの観察	機能検査	自発運動量
姿勢 自然発声 眼瞼閉鎖	ケージからの取出し 扱いやすさ 血涙 流涙 被毛の状態 流涎	歩行 活動性 覚醒 立毛 眼球突出 排便 排尿	接近反応 尾をつまんだ時の反応 指反応 瞳孔反射 正向反射 握力 着地開脚幅 痙攣 振戦	自動赤外線センサー装置を用いビームにより立ち上がり動作及び床における運動量を5分間12回、計1時間測定した。

ケージ内観察、ハンドリングでの観察に投与の影響は認められなかった。  
アリーナでの観察結果においても投与の影響は認められなかった。

2813mg/kg群雌雄に投与日のみに被毛の汚れが認められ、一般毒性徴候としてグルーミング行動に対し影響が認められることが示唆される。

全測定時間で2813mg/kg群におけるケージ内観察、取り扱い、アリーナでの観察、機能検査は対照群と同等であった。

281及び28.1mg/kg群においても、上記項目について対照群と同等であった。

いずれの群にも痙攣、振戦及び異常行動は認められなかった。

2813mg/kg群雌に投与後8時間目に自発運動量の有意な減少が認められた。

投与後8及び15日目では対照群と同等となった。この反応は雌のみに認められたことから、一時的な反応と考えられた。

その他の群では変化は認められなかった。

平均自発運動量を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	28.1	281	2813	0	28.1	281	2813
投与群 (mg/kg)	0	28.1	281	2813	0	28.1	281	2813
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
8時間目	86.0	75.0	78.4	79.9	68.4	71.9	67.5	32.1*
7日目	93.2	86.4	84.0	80.7	71.2	87.7	66.2	69.1
14日目	95.7	94.0	103.2	88.3	77.0	83.3	78.3	79.4

\* : P<0.05、\*\* : P<0.01 (Bartlett、一元配置分散分析等)

肉眼的病理検査；全動物の剖検を行った。

投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び高投与群の雌雄各5匹は麻酔下で心臓を露出し大動脈からリン酸緩衝食塩水、次に4%パラホルムアルデヒド固定液を入れ灌流固定した。灌流固定後、以下の組織を摘出し固定液に浸漬しパラフィン包埋し病理組織標本を作製し神経病理組織学的検査を行った。

脳、脊髄、坐骨神経、脛骨神経、腓骨神経。

残り各群雌雄各5匹の動物に認められた異常組織は10%ホルマリン液に固定しパラフィン包埋し病理組織標本を作製し病理組織学的検査を行った。

投与に関連した異常所見は認められなかった。

また、脳、脊髄、末梢神経においても異常所見は認められなかった。

以上の結果、体重、肉眼的及び病理組織学的検査で投与に関連した異常所見は認められなかった。2813mg/kg群雌雄に被毛の汚れが認められ、一般毒性徴候としてグルーミング行動に対し影響が認められることが示唆される。

従って、無毒性量は雌雄とも281mg/kg（プロパモカルブ塩酸塩200mg/kgに相当）と判断された。

本剤の神経毒性に関しては、雌雄とも最高投与量の2813mg/kgでも異常は認められなかった。

5. 急性遅発性神経毒性

ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(資料No.15)

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知の運用について）の「4.試験成績の提出の除外について」(2)⑧イの規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

当該農薬の有効成分がりん酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬を使用する場合に該当し、遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学的構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれはない。

## 6. 90日間反復経口投与毒性

### (1) ラットを用いた混餌投与による亜急性毒性試験

(資料No.16)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：Wistar系ラット、5週齢、1群雌雄各30匹

体重 雄84~102g、雌74~87g

投与前に雌雄各10匹を血液検査のために屠殺した。

投与後7週時に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

試験期間：3ヵ月間（1981年6月18日~1981年9月17日）

投与方法：検体を0、200、1000及び5000ppmの有効成分濃度で飼料に混入し、3ヵ月間自由摂取させた。検体を混入した飼料は週1回調製した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡数；一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡例はなく、中毒症状は認められなかった。

体重変化；毎週1回体重を測定した。

13週目の平均体重及び0-13週間の体重増加量を下表に示した。

性	雄				雌			
	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
投与群 (ppm)	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
平均体重 (g)	313	311	313	303	191	185	185	179**
体重増加量 (%)	-	99	100	95	-	95	94*	90***

\*：P<0.05、\*\*：P<0.01 (Studentのt検定)

体重増加量の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

5000ppm群雌に体重増加抑制が認められた。試験終了時における平均体重減少は6.3%であった。その他の群及び雌雄に平均体重の変化はみられなかった。

申請者注：5000ppm群雌は0-13週間の体重増加量が減少し、有意差が認められた。1000ppm群雌の体重増加量に有意差がみられたが、軽度な変化であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

摂餌量及び飼料効率；摂餌量を週1回測定し、飼料効率を算出した。  
平均飼料効率を下表に示した。

性	雄				雌			
	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
投与群 (ppm)	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
平均飼料効率(%)	16.7	16.4	16.6	16.2*	11.4	11.0	10.8**	10.5***

\* : P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001 (Studentのt検定)

摂餌量は各群雌雄とも変化はみられなかった。  
飼料効率が5000ppm群雌雄で軽度減少し有意差が認められた。1000ppm群雌にみられた飼料効率の減少は軽度であり、投与の影響とは考えられなかった。

摂水量；投与開始後1、6及び12週に各群雌雄各10匹について測定した。  
各群雌雄とも変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/日) は以下の通り。

投与量(ppm)*	0	200	1000	5000
雄	0	14	72	362
雌	0	16	79	396

\* : 投与量は有効成分換算値。

血液学的検査；投与開始前、投与後7及び13週目に各群雌雄各10匹の、腹部大動脈から採血し以下の項目を検査した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、  
平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤  
血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球百分。

対照群と比べ統計的に有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄						雌					
	200		1000		5000		200		1000		5000	
投与量 (ppm)	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13
MCH		↑↑ 102		↑↑ 102			↑ 102					
MCHC				↑↑ 102			↑ 101		↑ 101			
網状赤血球				↑ 121					↑↑ 155			
ヘモグロビン		↑ 104		↑↑ 103		↑ 103						
白血球				↓ 87								

↑ ↓ : P<0.05、↑↑ ↓↓ : P<0.01 (Studentのt検定)

数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

雌では7週、雄では13週に有意差のみられた項目が散見されたが、変動の範囲はわずかであり、毒性学的に有意な影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、投与後7及び13週目に各群雌雄各10匹について、以下の項目を検査した。

グルコース、尿素窒素、尿酸、総コレステロール、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、アルカリホスファターゼ、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、クレアチニン、SGOT、SGPT、乳酸脱水素酵素（LDH）、A/G比。

対照群と比べ統計的に有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄						雌					
	200		1000		5000		200		1000		5000	
投与量 (ppm)	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13
ナトリウム	↑								↑		↑	
	101								101		101	
カリウム							↑		↑		↑	
							109		113		111	
カルシウム			↑	↓			↓		↓			
			104	96			95		96			
無機リン		↓		↓	↑			↑		↑	↑	
		88		92	106			118		118	111	
グルコース							↑	↓	↑		↑	
							120	91	115		118	
尿素窒素									↓		↓	
									92		92	
尿酸							↓	↓	↓	↓	↓	↓
							89	76	89	71	89	71
クレアチニン				↓	↓							
				93	94							
総コレステロール	↓		↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓		
	91		86		85	84		86	91			
総蛋白				↓	↓		↓		↓		↓	
				95	98		95		94		95	
アルブミン				↑					↓	↓		
				103					98	95		
SGPT							↓					
							76					
LDH	↑							↓				
	130							79				

↑ ↓ : P < 0.05 (Studentのt検定)

数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

雌雄の各項目で有意差が散見されたが、各検査時期で一貫性がないことから、投与による影響とは考えられなかった。

コリンエステラーゼ活性検査：投与開始前、投与後7及び13週目に各群雌雄各10匹について、血漿、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性を測定した。  
統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄						雌					
	200		1000		5000		200		1000		5000	
検査時期(週)	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13
血漿ChE		↓ 94			↑↑ 111							
赤血球ChE			↑ 105		↑↑ 110				↑ 105			
脳ChE										↑ 111		

↑ ↓ : P < 0.05、↑↑ ↓↓ : P < 0.01 (Studentのt検定)

数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

血漿及び赤血球コリンエステラーゼの増加が雄の各群に、赤血球及び脳コリンエステラーゼの増加が雌の1000ppm群に散見されたが、一貫性がなく、投与による影響とは考えられなかった。

尿検査：投与開始前、投与後7及び13週目に各群雌雄各10匹について、以下の項目を検査した。

尿量、色調、濁度、pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、  
ウロビリノーゲン、ビリルビン、比重、沈渣

投与に関連した変化は認められなかった。

眼科的検査：開始前及び投与後13週目に各群雌雄各10匹の眼瞼及び結膜を検査した。

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量：試験終了時に全生存動物の以下の臓器重量を測定した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣及び卵巣  
対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄						雌		
	200		1000		5000		200	1000	5000
脳	絶対	103 ↑					102 ↑		
	相対			105 ↑			106 ↑	108 ↑	
心臓	絶対			94 ↓					
	相対						107 ↑		
肺	相対						104 ↑	104 ↑	
肝臓	絶対			95 ↓		95 ↓		95 ↓	
	相対		97 ↓				102 ↑		
腎臓	相対			104 ↑				103 ↑	
脾臓	絶対			94 ↓				95 ↓	
	相対						104 ↑		

↑ ↓ : P < 0.05、↑↑ ↓↓ : P < 0.01 (Studentのt検定)

数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

雌雄に有意差が散見されたが、投与の影響とは考えられなかった。



肉眼的病理検査；中間屠殺及び試験終了時の全生存動物を剖検した。

投与によると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；終了時の全動物から以下の臓器及び組織を採取し、病理組織学的に検査した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、卵巣、食道、脊髄、  
 眼球、唾液腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、大腸、膀胱、  
 膀胱、前立腺、子宮、リンパ節、骨格筋及び骨髄。

認められた主な病変を下表に示す。

性	投 与 群 (ppm)	雄				雌			
		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
心 臓	肉芽炎症巣	8	5	9	8	0	0	0	1
腎 臓	硝子体*	20	20	20	20	0	0	0	0
	石灰沈着	1	1	0	1	13	12	13	11
	尿細管上皮再生	9	9	5	7	0	0	0	0
	蛋白様円柱	4	1	0	3	0	1	0	0
副 腎	皮質細胞内小空胞	20	19	20	20	0	0	0	0
肝 臓	肉芽炎症巣	8	4	8	12	3	0	3	9
脾 臓	ヘモジデリン様色素沈着	20	20	20	20	20	20	20	20
膀 臓	腺房細胞内の空胞	6	7	8	9	0	0	0	0
リンパ節	リンパ細網系増生	0	0	0	0	9	6	9	13
	芽中心肥大	0	0	0	0	2	5	1	8

\*：申請者注：腎症と考えられる。

認められた主な病変は、対照群にも同程度の変化が認められた。その他、肝細胞の脂肪変性、肝の奇型結節、小胆管増生、前立腺炎、卵巣の単純性嚢胞、子宮水腫が一部の動物に認められたが、これらの病変はすべて自然発生的のものであり、投与による影響とは考えられなかった。

以上の結果、5000ppm群雌で体重増加抑制、5000ppm群雌雄及び1000ppm群雌で飼料効率の軽度減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも200ppm（雄14mg/kg/日、雌16mg/kg/日）と判断された。

申請者注：1000ppm群雌で体重増加量及び飼料効率に軽度な減少が認められたが、平均体重及び摂餌量に変化はみられないことから、これらの変化はいずれも毒性学的有意性はないものと考えられた。

従って、無毒性量は1000ppm（雄72mg/kg/日、雌79mg/kg/日）と判断された。

(2) イヌを用いた混餌投与による亜急性毒性試験

(資料 No.17)

試験期間:

報告書作成年: 1977年

検体の純度:

試験動物: ビーグル犬、1群雌雄各4匹、12~14週齢

体重 雄8.6~8.8kg、雌6.8~7.2kg

試験期間: 3ヵ月間 (1976年3月25日~6月28日)

試験方法: 検体を0、50、100、500及び1000ppm (投与7週目から試験終了時まで2000ppmに増加)の濃度で飼料に混入し、3ヵ月間自由摂取させた。

検体を混入した飼料は週1回調製した。

(申請者注: 検体濃度は有効成分換算値)

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡例はみられず、中毒症状は認められなかった。

体重変化; 投与開始後毎週1回体重を測定した。

投与による変化はみられなかった。

摂餌量; 全動物の摂餌量を測定した。

各群雌雄とも摂餌量に変化はみられなかった。

血液学的検査; 投与開始前、投与後6及び12週目に全動物の橈側皮静脈から採血し、下記の項目の測定をおこなった。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、平均赤血球容積 (MCV)、白血球百分率、凝固時間、沈降速度

統計学的有意差が認められたのは6週目の雄の単球のみであり、下表に示す。

性	雄				雌				
	投与群 (ppm)	50	100	500	1000/2000	50	100	500	1000/2000
単球		↓ 11	↓ 22	↓ 22					

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnettの多重比較検定)

6週目に雄の単球が50、100及び500ppm群で減少したが、1000/2000ppm群では影響はみられず、毒性学的意義はないものと考えられた。

その他に変化は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性検査; 投与開始前2回、投与後4日目、1、2、6、12週目に橈側皮静脈から採血し、血漿及び赤血球のコリンエステラーゼ活性を測定した。

また、試験終了時に脳コリンエステラーゼ活性を測定した。

群間でわずかに変動がみられたが、雌雄ともコリンエステラーゼ阻害は認められなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、投与後6及び12週目に全動物の橈側皮静脈から採血し、以下の項目を検査した。

糖、尿素窒素、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ（ALP）、蛋白、アルブミン

対照群に比べ統計的に有意差のみられた項目を下表に示す。

	性	雄				雌			
		投与量 (ppm)	50	100	500	1000/2000	50	100	500
6週	蛋白							↓ 93	
12週	GOT		↓ 76						

↑ ↓ : P<0.05、↑ ↑ ↓ ↓ : P<0.01 (Dunnettの多重比較検定)

6週目の雌の500ppm群の蛋白及び12週目の雄のGOTに有意な低下がみられたが、一時期のみであり毒性学的意義はないものと考えられた。その他に変化は認められなかった。

尿検査；投与開始前、投与後6及び12週目に採尿し、下記の項目を検査した。

外観、比重、pH、糖、蛋白、潜血、ケトン体、沈渣。

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物の下記の臓器重量を測定した。

心臓、腎臓、肝臓、脾臓、肺、精巣、卵巢、下垂体、副腎、脳

投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼病理検査；途中死亡及び試験終了時の全生存動物を剖検した。

投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；終了時の全動物から以下の臓器及び組織を採取し、病理組織学的に検査した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、精巣、卵巢、副腎、脳、下垂体、脊髄、坐骨神経、唾液腺、骨格筋、大動脈、皮膚、扁桃腺、リンパ（腋窩、頸部及び腸間膜）膀胱、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、直腸、膀胱、気管、肛門周囲腺、眼、精巣上体、前立腺、子宮、胆嚢、舌及び胸腺。

投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果、プロパモカルブ塩酸塩のイヌに対する90日間反復投与において、いずれの検査項目においても投与に関連した変化は認められなかった。従って、無毒性量は1000ppm以上と推定された。

申請者註：検体摂取量のデータはなく、報告書の要約及び結論に1000ppmは40mg/kg/日に相当すると記載があることから、1000ppm（40mg/kg/日相当）と考えられた。また、無毒性量は1000ppmと推定された。

7. 21日間反復経皮投与毒性

ラットを用いた21日間反復経皮投与毒性試験

(資料No.18)

「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知の運用について)の「4.試験成績の提出の除外について」(2)⑩イの規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ、著しく強い経皮毒性が認められない。

8. 90日間反復吸入毒性

ラットを用いた90日間反復吸入毒性試験

(資料No.19)

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知の運用について）の「4. 試験成績の提出の除外について」(2) ①イの規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

急性吸入毒性試験の結果から、著しく強い吸入毒性が認められない。

9. 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与神経毒性試験

(資料No. 20)

試験機関:

[GLP]

報告書作成年: 1993年

検体純度:

試験動物: SDラット、1群雌雄各10匹、投与開始時6週齢、

体重 雄88.5~117.9g、雌87.1g~109.8g

投与期間: 13週間 (1993年3月25日~1993年6月29日)

投与方法: 検体を0、281、2813及び28129ppmの原体濃度で飼料に混入し、13週間にわたり、自由に摂取させた。

観察・検査項目及び結果:

死亡率; 死亡及び毒性症状の有無を1日2回、毎日観察した。

死亡例は認められなかった。

一般状態; 触診を含む詳細な検査を週1回行った。

投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重変化; 投与開始1週間前、投与開始日、その後毎週1回全動物の体重を測定した。

最終測定時における体重増加量(%)を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	281	2813	28129	0	281	2813	28129
投与群 (ppm)	0	281	2813	28129	0	281	2813	28129
体重増加量 (%)	—	96	94	75↓↓	—	96	111	76↓↓

↑ ↓ : P < 0.05、↓↓↓↓ : P < 0.01 (Bartlett検定)

28129ppm群雄は投与後14日目、雌は35日目から体重減少が認められ、体重増加量の有意な減少が認められた。2813及び281ppm群雌雄の体重及び体重増加量は対照群と同等であった。

摂餌量；投与開始1週間前、投与後5週目まで週1回、その後週2回摂餌量を測定した。  
いずれの投与群でも摂餌量に投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；平均検体摂取量(mg/kg/日)を下表に示す。

投与群 (ppm)	281 (200)	2813 (2000)	28129 (20000)
雄	18.2 (12.9)	189.3 (134.6)	1857.7 (1320.1)
雌	20.0 (14.2)	208.8 (148.5)	2089.4 (1485.6)

( ) : 有効成分プロパモカルブ塩酸塩換算値

神経行動スクリーニング機能観察バッテリー(FOB)；

投与開始前、投与後5、9、13週目に全動物について以下の項目の測定を行った。

ケージ内観察	ハンドリングでの観察	アリーナでの観察	機能検査	自発運動量
姿勢 自然発声 眼瞼閉鎖	ケージからの 取出し 扱いやすさ 血涙 流涙 被毛の状態 流涎	歩行 活動性 覚醒 立毛 眼球突出 排便 排尿	接近反応 尾をつまんだ時の反応 指反応 瞳孔反射 正向反射 握力 着地開脚幅 痙攣 振戦	自動赤外線センサー装置を用い ビームにより立ち上がり動作及び床における運動量を5分間 12回、計1時間測定した。

ケージ内観察、ハンドリングでの観察及びアリーナでの観察の結果に投与の影響は認められなかった。

自発運動量はいずれの投与群でも影響は認められなかった。

コリンエステラーゼの測定

投与後4週目及び試験試験終了時に各群雌雄各5匹について血漿、血球及び脳アセチルコリンエステラーゼを測定した。

血漿、血球及び脳アセチルコリンエステラーゼにいずれの投与群も投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；全動物の剖検を行った。

投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び高投与群の雌雄各5匹は麻酔下で心臓を露出し大動脈からリン酸緩衝食塩水、次に4%パラホルムアルデヒド固定液を入れ灌流固定した。灌流固定後、以下の組織を摘出し固定液に浸漬しパラフィン包埋し病理組織標本作製し神経病理組織学的検査を行った。

脳、脊髄、坐骨神経、脛骨神経、腓骨神経。

残り各群雌雄各5匹の動物に認められた異常組織は10%ホルマリン液に固定しパラフィン包埋し病理組織標本作製し病理組織学的検査を行った。

投与に関連した異常所見は認められなかった。

また、脳、脊髄、末梢神経においても異常所見は認められなかった。

以上の結果、検体を281、2813及び28129 ppmの濃度で混餌投与した結果、機能観察バッテリーによる自発運動量、全身状態、脳、脊髄及び末梢神経の神経病理学的検査に影響は認められなかった。

28129 ppm群で体重増加量の減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも2813 ppm（雄 189.3mg/kg/日、雌 208.8mg/kg/日；有効成分として雄134.6mg/kg、雌148.5mg/kg）と判断された。

本剤の神経毒性に関しては、雌雄とも最高投与量の28129ppmでも異常は認められなかった。



10. 28日間反復投与遅発性神経毒性

ニワトリを用いた28日間反復投与遅発性神経毒性試験

(資料No.21)

「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知の運用について)の「4. 試験成績の提出の除外について」(2)⑬の規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

当該農薬の有効成分がりん酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬を使用する場合に該当し、遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学的構造上の相関等からみて、急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がない。

11. 慢性毒性及び発癌性 (資料No.22-1)

(1) ラットを用いた混餌投与による慢性毒性/発癌性併合試験 (その1)

試験機関:

報告書作成年:1983年

検体の純度:

試験動物: SD系ラット、1群雌雄各60匹、投与開始時5週齢

体重 雄203~205g、雌159~161g

各群雌雄各50匹を主群、雌雄各10匹を衛星群(血液検査用)とした。

中間屠殺及び回復試験用(投与52週以降の4週間)に対照群及び最高投与群のみ雌雄各5匹を追加した。

試験期間: 104週間(1978年7月26日開始)

投与方法: 検体を0、40、200及び1000ppmの濃度で飼料に混合し、104週間にわたり自由摂取させた。検体を混合した飼料は週に1回調製した。

(申請者注: 検体濃度は有効成分換算)

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

投与に関連した一般症状及び死亡はみられなかった。

対照群を含む各群雌雄で、投与後5週目及び41週目に唾液腺/涙腺炎が認められたが、これらの症状は発現後1週間で完全に回復した。

以下に投与終了時における死亡数(%)を示す。

投与群(ppm)	0	40	200	1000
雄	33(55)	34(57)	38(63)	27(45)
雌	40(67)	38(63)	44(73)	37(62)

体重変化; 投与開始1週間前、投与開始後は週1回測定した。

投与期間中、投与群の体重増加は対照群と同等であった。1000ppm群雌の78週目以降では少なかったが、有意差は認められなかった。41週目に全群で体重減少がみられたが、これは唾液腺/涙腺炎による影響と考えられた。

摂餌量及び飼料効率; 各ケージ毎の摂餌量を週1回測定し、投与開始後26週間については飼料効率も算出した。

投与後78週間は対照群及び投与群の摂餌量は同等であった。4週目に全群で摂餌量の減少がみられたが、これは唾液腺/涙腺炎による影響と考えられる。

投与開始後26週間の飼料効率は全群で同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検体摂取量；摂餌量及び体重から得た平均検体摂取量(mg/kg/日)は下記の通りであった。

投与量 (ppm)*	40	200	1000
雄	1.4	7.3	36.5
雌	1.8	9.3	45.4

飲水量；毎日目測した。さらに対照群及び最高投与群の、各10ケージの飲水量を投与後6、13及び26週目の各5日間測定した。

投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与後12、24、50及び78週目に対照群と最高投与群の雌雄各10匹（衛星群）について、103週目に全群の雌雄各10匹（衛星群）について、投与終了前に全生存ラットについて、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球、ヘモグロビン濃度、赤血球容積（PCV）、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、白血球数、白血球百分率、血小板数、活性化部分トロンボプラスチン時間（Act.PTT）、プロトロンビン時間（PT）。  
対照群と比較し有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄										雌					
	40		200		1000						40		200		1000	
投与群 (ppm)	40	105/6	103	106	12	24	50	78	103	106	106	103	105	12	105/6	
検査時期 (週)	103	105/6	103	106	12	24	50	78	103	106	106	103	105	12	105/6	
赤血球		↑↑ 111			↓↓ 96		↓ 95			↑↑↑ 113						
MCV				↓ 97	↑↑ 107		↑↑ 106	↑ 105		↓↓ 96	↓↓ 96		↓ 96		↓ 90	↓ 97
MCHC			↓ 94							↑ 103	100		↑↑↑ 103		↑↑↑ 103	
PCV		↑ 109						↑ 111		↑ 109					↓ 92	
血小板		↓ 76						↓↓ 83					↓↓ 85	↓ 86	↓ 87	↑ 111
Act.PTT					↓ 86					↓ 85						
PT					↓ 88											
ヘモグロビン		↑ 110								↑↑ 110						

↑ ↓ : P<0.05、↑↑↓↓ : P<0.01、↑↑↑↓↓↓ : P<0.001 (Student-t検定)

数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

認められた有意差は一貫した変動がみられず、投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；投与後12、24、50及び78週目に対照群と最高投与群の雌雄各10匹を（衛星群）、103週目に全群の雌雄各10匹（衛星群）を、投与終了前に全生存ラットについて眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。  
 尿素、蛋白、アルブミン、コレステロール（CHO）、アルカリホスファターゼ（SAP）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）、尿素窒素、糖及びA/G比。  
 対照群と比較し有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄						雌							
	40		200	1000			40		200		1000			
投与群(ppm)	40	105	103	12	24	103	105	103	105	103	105/6	50	103	106
検査時期(週)	103	105	103	12	24	103	105	103	105	103	105/6	50	103	106
蛋白				↑ 103										
糖		↓↓ 73			↓ 90		↓ 80			↓ 80	↑↑ 146		↑ 116	
アルブミン													↓ 93	
GPT											↑↑ 204		↓ 60	
GOT								↓ 57					↓↓ 63	
アルカリホスファターゼ						↑ 138								↓ 55
A/G比				↓ 95									↓ 91	
尿素窒素											↑ 127			

↑ ↓ : P<0.05、↑↑ ↓↓ : P<0.01 (Student-t検定)

数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

認められた有意差は一貫した変動がみられず、投与の影響とは考えられなかった。

尿検査；投与後12、24、50及び78週目に対照群と最高投与群の雌雄各10匹を（衛星群）、103週目に全群の雌雄各10匹（衛星群）を、投与終了前に全生存ラットから採尿し、以下の項目について検査した。

尿量、pH、比重、蛋白、還元物質、糖、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、ヘモグロビン及び沈渣。

対照群と比較し有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄						雌					
	40		200	1000			40	200	1000			
投与群(ppm)	40	106	106	12	24	50	70	105	106	106	24	106
検査時期(週)	106	106	106	12	24	50	70	105	106	106	24	106
量				↑↑↑ 156							↓ 67	
pH				↓ 97				↓ 87				
比重				↓↓↓ 99	↓ 99							
蛋白				↓ 70			↓ 57					↓ 44

↑ ↓ : P<0.05、↑↑ ↓↓ : P<0.01、↑↑↑ ↓↓↓ : P<0.001 (Student-t検定)

数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

投与による影響は認められなかった。

雄の1000ppm群の24週目に希薄尿がみられたが、同群の雌に影響がなく再検査で対照群と同等であったことから、毒性学的重要性はないと考えられた。

眼検査：投与後13、25、52、78及び104週目に対照群と高投与群の全ラットを検査した。投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量：試験終了時に全生存動物、投与後52週目の中間屠殺及び回復試験群（対照群及び高投与群）について、以下の臓器重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、卵巣、精巣、甲状腺。

対照群と比較し、有意差のみられた臓器を下表に示す。

性		雄					雌				
投与量(ppm)		40	200	1000		40	200	1000			
検査時期(月)		105	105	52	R	105	105	52	R	105	
脳	相対					↓	↓	↑↑			
						96	95	107			
心臓	対脳	↑									
		108									
脾臓	相対								↑		
									130		
腎臓	対脳									↓	
										87	

↑↓：P<0.05、↑↑↓：P<0.001（共分散分析）

数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

R；回復群

認められた有意差は、いずれも一貫した変動ではなく投与による影響とは考えられなかった。

肉眼病理検査：死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び終了時の全生存動物を剖検した。

投与による異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査：死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び終了時の全生存動物の以下の臓器を摘出し、病理組織標本を作成し組織学的検査を行った。

副腎、大動脈、大腿骨、脳、盲腸、十二指腸、眼、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、結腸、食道、視神経、卵巣、脾臓、上皮小体、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、精巣上体、甲状腺、気管、膀胱、子宮及び異常組織。

病理組織学的データはFisherの検定を用いて統計解析を行った。

（申請者注：非腫瘍性病変発生表の発生率について申請者がFisher検定を用いて統計処理を行った）

非腫瘍性病変；主な非腫瘍性病変を頁45～47に示す。

死亡・切迫屠殺：45頁

最終屠殺：46頁

全動物：47頁

中間及び回復試験群（対照群及び高投与群）に心筋炎、肺の気管支周囲及び血管周囲リンパ球凝集、肝臓の脂肪沈着、腎炎等が対照群ともに認められた。最終屠殺時では種々の非腫瘍性病変が認められたが、いずれも自然発生的あるいは加齢に伴う変化であり、投与に起因するものとは考えられなかった。

申請者注：雄1000ppmでは肝で限局性の変性/単細胞壊死の発生がやや多く、雌200ppm以上では肺のうっ血/浮腫が増加していた。しかし、本試験よりもさらに高用量（350、2800及び22400ppm）投与したもう一報の慢性毒性/発がん性試験（資料No.22-2）ではいずれの所見も統計学的有意な増加は認められず、投与の影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変；主な腫瘍性病変を頁48～52に示す。

死亡・切迫屠殺：48頁

最終屠殺：50頁

全動物：52頁

下垂体、皮下組織及び乳腺、精巣及びリンパ網内系に認められた腫瘍病変を下表に示す。

性	投与群 (ppm)	雄				雌			
		0	40	200	1000	0	40	200	1000
	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
下垂体	腺腫	33	12	18	20	33	35	34	41
	腺癌 M		1		1	3		1	2
皮下組織	線維腫	8	7	8	3	5	4	2	6
	線維肉腫 M		5*	2	7*	2	2	2	1
	脂肪腫	9	6	6	3	1	1	2	2
乳腺	線維腺腫			1	2	26	27	36	36
	乳腺腫		1	1		6	3	5	1
	乳腺癌 M					10	8	8	7
精巣	間質細胞種	3	2	2	5				
リンパ網内系	リンパ肉腫 M		1	1			1	1	
	リンパ性白血病 M	1	1						
	骨髄性白血病 M	3	1		1	1		1	
	細網細胞肉腫 M	3	2		2		1	1	1

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず \*：P<0.05（Fisher検定）

雄の投与群に皮下の線維肉腫の増加がみられ、対照群と比べ40及び1000ppm群では有意差がみられた。その他の臓器にみられた腫瘍の発生はいずれの投与群でも対照群と同様であり、この系統のラットにみられる自然発生病変であった。

皮下線維肉腫及び乳腺線維腺腫について再度Fisher検定及び陽性傾向検定(IARC)が実施され、10試験の歴代データを示した追加報告書(1986年)の結果を以下に示した。

皮下線維肉腫：

皮下線維肉腫は雄で1000ppmは有意(p=0.013)であった。同様に傾向も有意(p=0.03)であった。雌及び雌雄混合では統計学的有意差は認められなかった。本試験の対照群では皮下線維肉腫は認められず、雄投与群の皮下線維肉腫の発生率は40ppm群5匹(8.3%)、200ppm群2匹(3.3%)、1000ppm群7匹(11.7%)であった。背景データでは雄の線維肉腫は2%から12%の発生率を示し、1000ppm群に認められた発生率は、この背景データの範囲内であった。

対比較検定によるP値

性		雄				雌			
		0	40	200	1000	0	40	200	1000
投与群 (ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
皮下組織	線維腫	8	7	8	3	5	4	2	6
	P値		0.50	0.49	0.93		0.50	0.74	0.50
	線維肉腫	0	5*	2	7*	2	2	2	1
	P値		0.03	0.23	0.013		0.50	0.50	0.55

\*:P<0.05 (Fisher検定)

CDラットにおける皮下線維肉腫及び線維腫の背景データ

試験		A	B	C	D	E	F	G	I	J	K
検査動物数											
雄	線維肉腫 (%)										
	線維腫 (%)										
雌	線維肉腫 (%)										
	線維腫 (%)										

明確な用量相関性は認められず、雌で増加が認められないことから、本試験の雄の皮下線維肉腫は偶発的であり、投与に関連したものと考えられなかった。

乳腺線維腺腫：

200ppm群雌で有意差(p=0.009)がみられ非直線性も有意(p=0.013)であった。200及び1000ppm群の全動物の発生率は傾向検定では有意差はみられず、用量相関もなく、その他の乳腺腫瘍に影響はみられないことから、生物学的有意性はないと考えられた。本試験の発生率は60%で背景対照値の範囲内であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

CDラットにおける乳腺腫瘍の背景データ

試験		A	B	C	D	E	F	G	I	J	K
雌	検査動物数										
	乳腺線維腺腫 (%)										

腫瘍発生の総括を下表に示した。

性	雄				雌				
投与群 (ppm)	0	40	200	1000	0	40	200	1000	
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
腫瘍数	良性	66	42	56	53	81	76	89	98
	悪性	10	15	10	13	25	18	17	17
総腫瘍数	76	57	66	66	106	94	106	115	
腫瘍発生動物数 (%)	49 (82)	38 (63)	43 (72)	40 (67)	54 (90)	56 (93)	56 (93)	57 (95)	

腫瘍の発生頻度、発生時期、各群にみられた総腫瘍発生数及び悪性腫瘍数は対照群と同等であり、投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果、1000ppm群において雄の皮下線維肉腫の増加が認められたことから無毒性量は200ppm（雄7.3mg/kg/日、雌9.3mg/kg/日）と考えられた。

申請者注：1000ppm群における雄の皮下線維肉腫を再度検討した結果、明確な用量相関性は認められず、背景データの範囲内であり、投与の影響とは考えられなかった。また、1986年JMPRの評価においても投与による影響ではないと結論されている。従って、無毒性量は1000ppm（雄36.5mg/kg/日、雌45.4mg/kg/日）と判断された。



非腫瘍性病変発生表

—ラット—

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
	検査動物数		33	34	38	27	40	38	44	37
死亡・ 切迫屠殺	心臓	心筋炎/心膜炎	17	16	22	11	8	8	6	5
	副腎	皮質空胞化/腫脹	1		2	2		1	2	3
		皮質変性/出血	3	10	12	9	29	32	35	29
	肝臓	限局性変性/単細胞壊死	2	2	4	3	5	3	1	1
		空胞化/バルーン	11	13	21	10	23	22	28	24
		脂肪沈着	19	20	26	21	25	26	33	27
		ジースノイド拡張	2	3	4	5	4	5	7	4
		胆管増殖	1	3	6	1	14	6	11	7
	肺	閉管性リンパ凝集	9	13	10	11	14	11	17	13
		血管うっ血/浮腫	12	14	10	11	6	7	14	12
		肺胞マクロファージ	1		3		2	1	4	2
	精巣/ 精巣上体	萎縮	3	4	2	6				
	前立腺	前立腺炎/炎症細胞浸潤	3	2		1				
	包皮腺	嚢胞/炎症細胞	2	3	1					
	卵巣	黄体なし					9	12	10	12
		卵巣嚢					4	4	4	3
		粘液嚢拡張					4	7	3	4
	子宮	粘膜拡張					5	7	3	2
		嚢胞/腺拡張/過形成					10	9	10	11
	リンパ節	洞うっ血/拡張/浮腫/ 変性	11	10	11	5	9	13	11	7
		リンパ腺炎	5	8	9	3	4	5	8	4
	脾臓	髄外造血	6	4	2	3	3	5	6	
	腎臓	進行性糸球体腎症	14	19	24	13	27	29	23	21
水腎症				4	1		2	2	1	
尾	角化亢進/棘細胞症	13	6	10	4	3	2	2	5	
皮膚	嚢胞/変性/炎症	7	6	7	3	7	6	6	2	
ハダ腺	線維症/炎症細胞	8	10	5	4	14	12	10	12	

空欄は病変認められず。

非腫瘍性病変発生表

—ラット—

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
	検査動物数		27	26	22	33	20	22	16	23
最終屠殺	心臓	心筋炎/心膜炎	12	6	4	15	3			8
	副腎	皮質空胞化/腫脹								
		皮質変性/出血	15	2	4	16	18	16	11	21
	肝臓	限局性変性/単細胞壊死				6	2		1	
		空胞化/バルーン	12	7	10	17	14	12	8	19
		脂肪沈着	23			28	19			23
		ジーンソイド拡張	7	7	3	7	9	3	2	9
		胆管増殖	9	4	3	7	4	4	3	3
	肺	閉管性リンパ凝集	14	6	10	14	8	1	3	10
		血管うっ血/浮腫	5	5	4	8		1	1	8
		肺胞マクロファージ	1	1	1	2				1
	精巣/精巣上体	萎縮	2	1	1	4				
	前立腺	前立腺炎/炎症細胞浸潤				1				
	包皮腺	嚢胞/炎症細胞	3	4	2	2				
	卵巣	黄体なし					7		1	8
		卵巣嚢					7	4	1	1
		粘液嚢拡張					1	2	2	4
	子宮	粘膜拡張					5	1		4
		嚢胞/腺拡張/過形成					4			7
	リンパ節	洞うっ血/拡張/浮腫/変性	8	8	4	14	1		2	7
		リンパ腺炎	6	3	3	7	7		2	4
	脾臓	髄外造血	1	2	4	4	1	1	1	2
	腎臓	進行性糸球体腎症	23	15	13	28	16	9	6	17
		水腎症	1	2				1		
	尾	角化亢進/棘細胞症	8	6	2	8	2		2	1
	皮膚	嚢胞/変性/炎症	6		3	8	2	1	1	
ハダ腺	線維症/炎症細胞	2			2	3			4	

空欄は病変認められず。

非腫瘍性病変発生表

ーラットー

検査時期	性		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	心臓	心筋炎/心膜炎	29	22	26	26	11	8	6	13
	副腎	皮質空胞化/腫脹	1		2	2		1	2	3
		皮質変性/出血	18	12	16	25	47	48	46	50
	肝臓	限局性変性/単細胞壊死	2	2	4	9*	7	3	2	1*
		空胞化/バルーン	23	20	41	27	37	34	36	43
		脂肪沈着	42	20*	26*	49	44	26*	33*	50
		ジースノイド拡張	9	10	7	12	13	8	9	13
		胆管増殖	10	7	9	8	18	10	14	10
	肺	囲管性リンパ凝集	23	19	20	25	22	12*	20	23
		血管うっ血/浮腫	17	19	14	19	6	8	15*	20*
		肺胞マクロファージ	1	2	1	5	2	1	4	3
	精巣/精巣上体	萎縮	5	5	3	10				
	前立腺	前立腺炎/炎症細胞浸潤	3	2		2				
	包皮腺	嚢胞/炎症細胞	5	7	3	2				
	卵巣	黄体なし					16	12	11	20
		卵巣嚢					11	8	5	4*
		粘液嚢拡張					5	9	5	8
	子宮	粘膜拡張					10	8	3	6
		嚢胞/腺拡張/過形成					14	9	10	18
	リンパ節	洞うっ血/拡張/浮腫/変性	19	18	15	19	10	13	13	14
		リンパ腺炎	11	11	12	10	11	5	10	8
	脾臓	髄外造血	7	6	6	7	4	6	7	2
	腎臓	進行性糸球体腎症	37	34	37	41	43	38	29*	38
		水腎症	1	2	4	1		3	2	1
	尾	角化亢進/棘細胞症	21	12	12	12	5	2	4	6
	皮膚	嚢胞/変性/炎症	13	6	10	11	9	7	7	2*
ハゲ腺	線維症/炎症細胞	10	10	5	6	17	12	10	16	

空欄は病変認められず。\* : P<0.05 (Fisher検定 /申請者により実施)

腫瘍性病変発生表

—ラット—

検査時期	性		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
	検査動物数		33	34	38	27	40	38	44	37
死亡・ 切迫屠殺	下垂体	腺腫	19	7	13	10	23	25	27	28
		腺癌 M		1			3			2
	睪 臓	外分泌腺腫				1			1	
		島細胞癌 M			1		1			
		島細胞腺腫		1	3					
	甲状腺	C細胞腺腫		1	1	1		2	2	2
		C細胞癌 M								
		濾胞細胞腺腫		1				1	1	1
	副 腎	皮質腺腫		1	2			1		
		皮質癌 M					1		1	
		褐色細胞腫		1		1	1		1	3
		神経節神経腫					1			
	皮 膚	線維腫					1			
		扁平細胞癌 M	1		1	1			1	
		角化棘細胞腫	2		2	1				
		乳頭腫							1	
		線維肉腫 M								
	上皮小体	腺腫				1				
	皮下組織	線維腫	3	5	6	2	5	2	1	4
		線維肉腫 M		4	2	4	2	1	2	
		脂肪腫		3	3	2	1	1	2	1
	乳 腺	線維腺腫				1	15	13	24*	19
		乳腺腫		1	1		3	2	5	
		乳腺癌 M					6	6	5	4
	精 巢	間質細胞腫	1	1	1					
	前立腺	腺癌 M			2					
	陰 囊	中皮腫								
	卵 巢	腺腫						1		
		顆粒膜細胞腫								
	子 宮	内膜肉腫 M					1			1
		腺癌 M								
	子宮頸管	線維腫								
中 樞 神 経 系	乏突起細胞腫								1	
	星細胞腫			1	1					
	髄膜腫			1	1					
	神経膠細胞腫			2						

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず。\*：P<0.05（Fisher検定）

腫瘍性病変発生表

—ラット—

(つづき)

検査時期	性		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
	検査動物数		33	34	38	27	40	38	44	37
死亡・ 切迫 屠殺	肝 臓	悪性肝細胞腫 M		2					1	
		良性肝細胞腫								
		血管肉腫 M						1		
	リンパ 網内系	リンパ肉腫 M		1	1			1	1	
		リンパ性白血病 M		1						
		骨髄性白血病 M	3	1		1			1	
		細網細胞肉腫 M	3	1		2		1	1	
	筋 肉	線維腫		1						
	胸 腺	腺癌 M			2					
	腹 腔	脂肪腫					1			
		線維肉腫 M								1
		十二指腸腺癌 M					1			
		膀胱平滑筋腫					1			
		リンパ節血管腫					1	1	1	
	不 明	骨肉腫 M		1				1		

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず。\*：P<0.05 (Fisher検定)

腫瘍性病変発生表

—ラット—

検査時期	性		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
	検査動物数		27	26	22	33	20	22	16	23
最終屠殺	下垂体	腺腫	14	5	5	10	10	10	7	13
		腺癌 M				1			1	
	腺臓	外分泌腺腫	1							
		島細胞癌 M					4	2		1
		島細胞腺腫	3	3	3	3				
	甲状腺	C細胞腺腫	1	2	1	2	2	1	1	1
		C細胞癌 M		1			1			1
		濾胞細胞腺腫			1					
	副腎	皮質腺腫								
		皮質癌 M								
		褐色細胞腫		1						
		神経節神経腫								
	皮膚	線維腫								
		扁平細胞癌 M			1					
		角化棘細胞腫	3		2	4			1	
		乳頭腫								
		線維肉腫 M	1							
	上皮小体	腺腫								
	皮下組織	線維腫	5	2	2	1		2	1	2
		線維肉腫 M		1		3		1		1
		脂肪腫	9	3	3	1				1
	乳腺	線維腺腫			1	1	11	14	12	17
		乳腺腫					3	1		1
		乳腺癌 M					4	2	3	3
	精巣	間質細胞腫	2	1	1	5				
	前立腺	腺癌 M								
	陰囊	中皮腫								
	卵巣	腺腫								
		顆粒膜細胞腫								1
	子宮	内膜肉腫 M								
腺癌 M							2			
子宮頸管	線維腫							1		
中枢神経系	乏突起細胞腫									
	星細胞腫		1						1	
	髄膜腫									
	神経膠細胞腫									

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず。\*：P<0.05（Fisher検定）

腫瘍性病変発生表

ーラットー

(つづき)

検査時期	性		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
	検査動物数		27	26	22	33	20	22	16	23
最終屠殺	肝臓	悪性肝細胞腫 M		1						1
		良性肝細胞腫			1	1	1			
		血管肉腫 M								1
	リンパ網内系	リンパ肉腫 M								
		リンパ性白血病 M	1							
		骨髄性白血病 M					1			
		細網細胞肉腫 M		1						1
	筋肉	線維腫								
	胸腺	腺癌 M								
	リンパ節	血管腫	2							
	回腸	平滑筋肉腫 M				1				
		腺癌 M	1							
	膀胱	上皮乳頭腫	1							
	鼻腔	扁平上皮乳頭腫								1
	腹腔	脂肪腫								
		線維肉腫 M								
		十二指腸腺癌 M								
		膀胱平滑筋腫								
		肋間血管腫								2
	不明	骨肉腫 M								

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず。\*：P<0.05（Fisher検定）

腫瘍性病変発生表

—ラット—

検査時期	性		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	下垂体	腺腫	33	12	18	20	33	35	34	41
		腺癌 M		1		1	3		1	2
	睪 臓	外分泌腺腫	1			1			1	
		島細胞癌 M			1		5	2		1
		島細胞腺腫	3	4	6	3				
	甲状腺	C細胞腺腫	1	3	2	3	2	3	3	3
		C細胞癌 M		1			1			1
		濾胞細胞腺腫		1	1			1	1	1
	副 腎	皮質腺腫		1	2		1			
		皮質癌 M					1		1	
		褐色細胞腫		2		2	1		1	3
		神経節神経腫					1			
	皮 膚	線維腫					1			
		扁平細胞癌 M	1		2	1			1	
		角化棘細胞腫	5		4	5			1	
		乳頭腫							1	
		線維肉腫 M	1							
	上皮小体	腺腫				1				
	皮下組織	線維腫	8	7	8	3	5	4	2	6
		線維肉腫 M		5*	2	7*	2	2	2	1
		脂肪腫	9	6	6	3	1	1	2	2
	乳 腺	線維腺腫			1	2	26	27	36	36
		乳腺腫		1	1		6	3	5	1
		乳腺癌 M					10	8	8	7
	精 巢	間質細胞腫	3	2	2	5				
	前立腺	腺癌 M			2					
	陰 囊	中皮腫				1				
	卵 巢	腺腫						1		
		顆粒膜細胞腫								1
	子 宮	内膜肉腫 M					1			1
		腺癌 M						2		
	子宮頸管	線維腫							1	
中 枢 神 經 系	乏突起細胞腫								1	
	星細胞腫		1	1	1				1	
	髄膜腫			1	1					
	神経膠細胞腫			2						

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず。\*：P<0.05（Fisher検定）



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

腫瘍性病変発生表

—ラット—

(つづき)

検査時期	性		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	肝臓	悪性肝細胞腫 M		3					1	1
		良性肝細胞腫			1	1	1			
		血管肉腫 M						1		1
	リンパ網内系	リンパ肉腫 M		1	1			1	1	
		リンパ性白血病 M	1	1						
		骨髄性白血病 M	3	1		1	1		1	
		細網細胞肉腫 M	3	2		2		1	1	1
	筋肉	線維腫		1						
	胸腺	腺癌 M			2					
	リンパ節	血管腫	2							
	回腸	平滑筋肉腫 M				1				
		腺癌 M	1							
	膀胱	上皮乳頭腫	1							
	鼻腔	扁平上皮乳頭腫								1
		脂肪腫					1			
		線維肉腫 M								1
		十二指腸腺癌 M					1			
		膀胱平滑筋腫					1			
	不明	リンパ節血管腫					1	1	1	2
		骨肉腫 M		1				1		

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず。\*：P<0.05 (Fisher検定)